

4 / 2023

ISSN 1339-5297



[www.ldvo.sk](http://www.ldvo.sk)

11. ročník

*periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov z oblasti lekárskeho vied, ktoré uverejňuje aj výsledky vedeckého výskumu zameraného predovšetkým na liečbu dermatovenerologických a príbuzných ochorení.*

Liečba

# DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory  
a Univerzitnej nemocnice v Martine



# Liečba DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení

4 / 2023  
Ročník 11  
ISSN 1339-5297  
www.ldvo.sk

*periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov z oblasti lekárskeho vied, ktoré uverejňuje aj výsledky vedeckého výskumu zameraného predovšetkým na liečbu dermatovenerologických a príbuzných ochorení.*

## Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc., juraj.pec@uniba.sk

## Zástupca vedúceho redaktora

MUDr. Klára Martinásková, PhD., kaja.martin@post.sk

## Zástupca vedúceho redaktora pre histopatológiu

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc., katarina.adamicova@uniba.sk

## Redakčná rada

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Ing. Peter Beňo

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

MUDr. Tatiana Hurtová, PhD.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Péčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

MUDr. Táňa Rajcigelová, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

## Vydavateľ

B E M E R, s.r.o., Thurzova 16, 036 01 Martin, IČO: 31 565 239

Adresa pre korešpondenciu:

B E M E R, s.r.o., Thurzova 16, 036 01 Martin, tel. +421 43 4132503, e-mail: ldvo@ldvo.sk, www.ldvo.sk

## Návrh obálky, grafická úprava:

BERISS

## Sadzba a tlač:

BERISS, www.beriss.sk

## Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

Časopis "Liečba dermatovenerologických ochorení" vychádza pod záštitou Slovenskej lekárskej komory a Univerzitnej nemocnice v Martine. Všetky články uverejnené v časopise budú aj súčasťou portálu pre kontinuálne vzdelávanie v dermatovenerológii Slovenskej lekárskej komory. Všetky uverejnené články prešli recenzným konaním.

Kopírovanie a rozmnožovanie materiálov je možné len so súhlasom vydavateľa. Vychádza štvrtročne. Za obsah, koncepciu a zameranie časopisu zodpovedá redakčná rada. Za obsahovú, štylistickú a grafickú stránku reklamy zodpovedajú reklamní partneri. Príspevky, inzerciu, reklamy a objednávky adresujte na vydavateľa časopisu. Vydavateľ a redakčná rada nenesú zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov alebo inzercie a reklamu. Zasláné príspevky sa nevracajú. Distribúcia je zabezpečená poštou resp. kuriérom.

Nepredajné, ISSN: 1339-5297, Registrácia MK SR: EV 4783/13

Dátum vydania: December 2023

©2023, B E M E R, s.r.o.

Časopis je indexovaný v Bibliographia medica Slovaca a zaradený do citačnej databázy CiBaMed

## EDITORIAL



*Požehnané Vianoce a pour féliciter 2024*

*Na Vianoce, keď svet stíchne,  
nech Vám Božie dieťa vdýchne,  
pokoj, radosť, dobrú vôľu  
nielen v túto svätú chvíľu,  
ale každú deň v nasledujúcom roku.*

*Tento vinš a ďalšie dobrá,  
po ktorých túžite  
Vám želá do nového roku 2024*

*Katarína Adamicová*

## OBSAH

3	<b>Bimekizumab ako inovatívny IL-17 inhibítor – prvé praktické skúsenosti</b> Bimekizumab as an innovative IL-17 inhibitor, the first practical experiences Hurtová, T.
8	<b>Genitoanálna infekcia vyvolaná humánnym papiloma vírusom, prehľad problematiky</b> The genitoanal human papilloma virus infection, a review Péč, J., Rajcigelová, T., Vorčáková, K., Vorčák, M., Adamicová, K., Martinásková, K., Part M., Péč, J. jr., Bránik, K.
17	<b>Intraepiteliálna neoplázia penisu u osôb infikovaných vírusom ľudského papilómu, prehľad</b> Intraepithelial neoplasia of the penile in the patients with human papillomavirus infection, a review Péč, J., Rajcigelová, T., Adamicová, K., Péč, J. jr., Bránik, K.
22	<b>Etanercept – biologická liečba preverená časom</b> Etanercept – biological time-tested treatment Péč, J.
28	<b>Repetitóriium: Darierova choroba</b> Adamicová, K.



# Bimekizumab ako inovatívny IL-17 inhibítor – prvé praktické skúsenosti

## Bimekizumab as an innovative IL-17 inhibitor, the first practical experiences

Hurtová, T.

Dermatovenerologická klinika a Klinika infektológie a cestovnej medicíny,  
Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: tatiana.hurtova@unm.sk

### Súhrn

Autorka predstavuje úlohu inhibície interleukínu 17 v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, význam biologickej liečby bimekizumab, ako aj prvé praktické vlastné skúsenosti s touto liečbou. Liečba bimekizumabom je charakteristická rýchlym nástupom účinku spojeným s vysokou spokojnosťou pacientov.

**Kľúčové slová:** psoriáza, IL-17, bimekizumab

### Abstract

The author presents a role of IL-17 inhibition in the treatment of chronic plaque psoriasis, the importance of biological treatment with bimekizumab as well as first own practical experience with this treatment. Bimekizumab is typically associated with fast mode of action and subsequent high patient satisfaction.

**Key words:** psoriasis, IL-17, bimekizumab

### Úvod

Psoriáza je definovaná ako primárne zápalové ochorenie kože s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície [1]. Kožné prejavy sú charakterizované zápalovo začervenanými, ostro ohraničenými ložiskami najrôznejšej konfigurácie s typickým striebrostlesklým olupovaním. Erytematoskvamózne kožné prejavy sa môžu obmedzovať na niekoľko ložísk, konfluovať do veľkých plôch alebo sa zriedkavo i univerzálne rozširujú [1]. Manifestácia ochorenia a stupeň postihnutia sú závislé na mnohých faktoroch alebo ich kombinácií, asi 60 % prípadov prebieha asymptomaticky, z toho 20 % subklinicky a 40 % manifestačne. Priebeh býva zvyčajne chronicko-stacionárny so stabilizovaným klinickým obrazom, alebo akútne-exantematický [2].

Vďaka pribúdajúcim poznatkom o etiopatogenéze ochorenia došlo k rozvoju cielenej liečby selektívne blokujúcej prozápalové cytokíny – TNF- $\alpha$ , IL-17 a IL-23. Centrálnu úlohu v rozvoji ochorenia zohráva os IL-17/23. Bunky Th17 (T helper bunky) po stimulácii IL-23 uvoľňujú cytokíny skupiny IL-17 a podporujú tak psoriatický zápal. IL-17 skupina cytokínov pozostáva zo šiestich izoforiem (IL-17A až IL-17F). V procese rozvoja ochorenia sú primárne zodpovedné IL-17A a IL-17F, menej IL-17C a IL-17 E. IL-17A a IL-17F

vykazujú vzájomnú 50 %-nú štruktúrnu homológiu. IL-17 sa vyskytuje vo forme dimérov, a to ako vo forme homodiméru IL-17 A resp. IL-17F tak aj vo forme heterodiméru IL-17A/IL-17F. Všetky tieto typy dimérov sa viažu na rovnaký heterodimérny receptor IL-17R, ktorý sa skladá z IL-17RA a IL-17RC. IL-17A je biologicky najaktívnejší izomér s downstream génovou aktiváciou približne 10 – 30-krát silnejšou v porovnaní s aktiváciou samotným IL-17F, na druhej strane IL-17F je produkovaný vo väčšom množstve [3, 4].

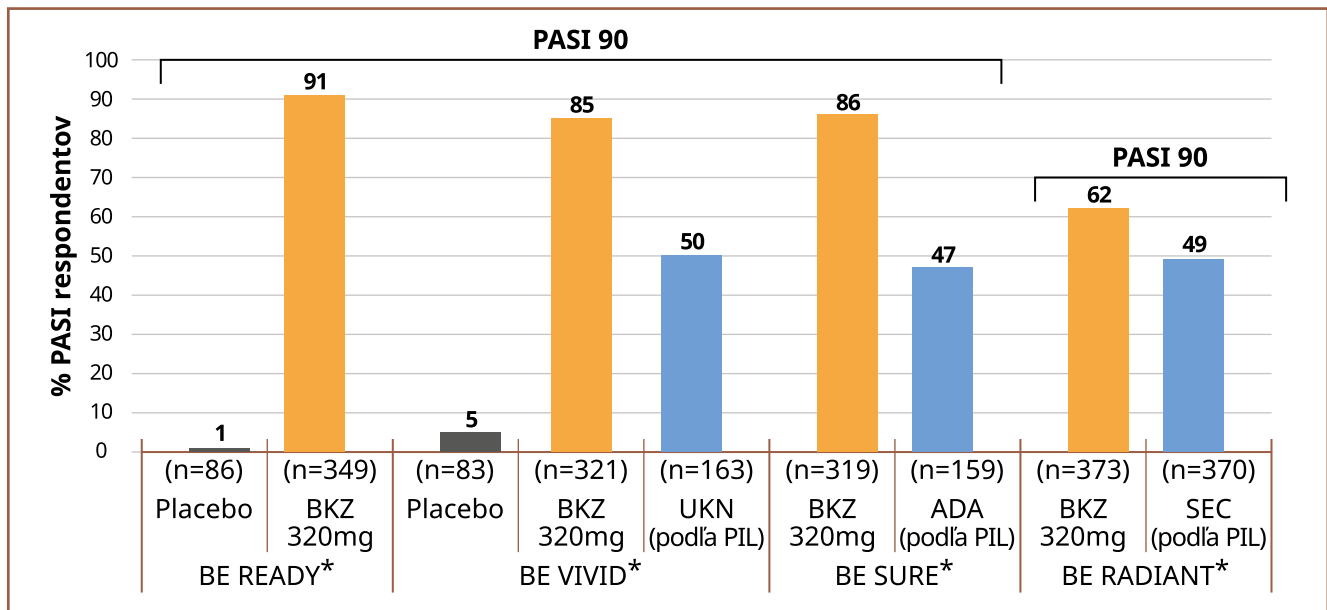
Dráha IL-23/IL-17 hrá významnú úlohu pri zápalovom cykle psoriázy. Keď sa jedinec s genetickou predispozíciou stretne so spúšťačom psoriázy, adaptívny imunitný systém spustí imunologickú kaskádu. Myeloidné dendritické bunky a keratinocyty iniciujú uvoľňovanie IL-12 a IL-23; dráha IL-23 je prevládajúcou dráhou v patogenéze psoriázy. IL-23 podporuje prežitie, diferenciáciu a aktiváciu buniek Th17, ktoré vylučujú cytokíny IL-17. Donedávna boli bunky Th17 ako predstaviteľ adaptívneho imunitného systému považované za primárny zdroj IL-17, nové údaje však naznačujú, že na produkcii IL-17 sa podieľajú aj mastocyty a neutrofile. Navyše sa ukázalo, že IL-17 je produkovaný aj bunkami vrodenej imunity ako napr. lymfoidnými bunkami, natural killer bunkami a gama-delta T-bunkami. Produkcia IL-17 tak môže byť aj nezávislá od dráhy IL/23/IL-17 [5, 6].

**Bimekizumab**

Bimekizumab je inovatívna humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka, ktorá neutralizuje IL-17 aj IL-17F a je Európskou liekovou agentúrou schválená na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a axiálnej spondylartritídy (nr-axSpA a AS) [9]. Na Slovensku môže liečbu po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom identifikovať dermatológ a to u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu, vrátane

cyklosporínu, metotrexátu alebo PUVA, alebo u ktorých je táto liečba kontraindikovaná alebo ju netolerujú [10].

Registrácia bimekizumabu je založená na výsledkoch 4 štúdií fázy III, porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť bimekizumabu či už versus placebo (BE READY), alebo ako priame head-to-head porovnanie vs. adalimumab (BE SURE), vs. ustekinumab (BE VIVID), respektíve vs. sekukinumab (BE RADIANT). Vo všetkých štúdiách sa dosiahol primárny cieľ štúdií: superiorita bimekizumabu vs. komparátor v podiele pacientov dosahujúcich PASI 90 v 16. týždni, v prípade štúdie BE RADIANT (vs. sekukinumab) bol primárny cieľ PASI 100 v 16. týždni (Obr. 1) [8].



**Obr. 1 • Účinnosť bimekizumabu na primárny cieľ v štúdiách III fázy v liečbe psoriázy v 16. týždni.** BKZ = Bimekizumab; UKN = Ustekinumab; ADA = Adalimumab; SEC = Sekukinumab; PIL = príbalový leták. \*všetky porovnania sú štatisticky signifikantné s  $p < 0.0001$ .

Vo všetkých menovaných štúdiách preukázal bimekizumab aj rýchly nástup účinku, kedy už v 4. týždni (po jednej dávke) preukázal štatisticky signifikantný rozdiel vs. komparátor. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky spojené s liečbou bimekizumabom patrili infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitídy a orálne kandidózy.

**Kazuistika 1**

41-ročný pacient s chronickou ložiskovou psoriázou ťažkého stupňa, s familiárnou záťažou (otec mal psoriázu, otcova sestra psoriatickú artritídu) s prvými prejavmi psoriázy od 15 rokov veku, bez známeho spúšťacieho faktora, posledné 3 roky s vyššou aktivitou ochorenia. V osobnej anamnéze mal pacient fibrolipomatózu pankreasu, hypercholesterolémiu, hypertriglyceridémiu. Doterajšia balneoterapia a foto-

terapia nbUVB 311 nm mala len krátkodobý efekt. Od 07/2023 – 09/2023 bol pacient preliečený cyklosporínom 200 mg denne bez efektu. Bolo realizované komplexné vyšetrenie bez nálezu fokusu, pľúcne vyšetrenie s negatívnym QuantiFeron testom. Od 09/2023 bol liečený bimekizumabom 320 mg denne v 0., 4., 8., 12. a 16. týždni, v úvode PASI 30,9. Do mesiaca nastala u pacienta remisia so zvýšenou kvalitou života (Obr. 2, 3).

**Kazuistika 2**

44-ročný pacient s chronickou ložiskovou psoriázou stredne ťažkého stupňa bez familiárnej záťaže, prítomná bola aj ťažká forma inverznej psoriázy, bez zásadných komorbidít – susp. angiomyolipoma renis l.sin., gonarthrosis bilat I/II. Prvé prejavy psoriázy vznikli v roku 2003 v okolí

konečníka. Z doterajšej systémovej liečby mal cyklosporín od 03/2016 do 10/2019 so sekundárnou stratou odpovede, metotrexát od 10/2022 – postupná strata odpovede. Pre progresiu prejavov od 06/2023 bol liečený bimekizumabom 320 mg denne v 0., 4., 8., 12. a 16. týždni, v úvode PASI 11,8. Pacient nám po týždni zaslal dokumentáciu s výrazne zlepšeným stavom, do mesiaca s plnou remisiou, a pokračuje kontinuálne v liečbe; aktuálne je PASI 0 (Obr. 4, 5).

### Záver

Bimekizumab predstavuje inováciu v liečbe ložiskovej psoriázy s duálnou inhibíciou kľúčových prozápalových cytokínov v patofyziológii psoriázy IL-17A a IL-17F. Tento mechanizmus účinku sa podpisuje na vysokej účinnosti a rýchlom nástupe účinku, ktorý bol preukázaný v klinických skúšaníach a ktoré potvrdzujú aj naše prvé praktické skúsenosti s použitím tohto lieku. Zaradenie bimekizumabu do terapeutických možností nám umožňuje stanovovanie si najvyšších cieľov pri liečbe psoriázy (PASI 90 resp. PASI 100) a tým dosiahnutie vyššej kvality života našich pacientov.



**Obr. č. 2** • Pacient pred liečbou bimekizumabom, september 2023



**Obr. č. 3** • Pacient na liečbe bimekizumabom, november 2023



**Obr. č. 4** • Pacient pred biologickou liečbou bimekizumabom



**Obr. č. 5** • Pacient po týždni biologickej liečby bimekizumabom

### Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. 2001. Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin. ISBN 80-8063-080-1.
2. Vašků V. Psoriáza. 2. vydanie. Praha: Maxdorf, 2020. ISBN 978-80-7345-638-2.
3. Freitas E, Blauvelt A, Torres T. Bimekizumab for the treatment of psoriasis. *Drugs*. 2021; 81(15): 1751-1762.
4. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor superfamily. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(8): 556.
5. Mosca M, Hong J, Haderl E, et al. The role of IL-17 cytokines in psoriasis. *Immunotargets Ther*. 2021; 10: 409-418.
6. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011; 187(1): 490-500.

7. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY). A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397(10273): 475-486.
8. Ali Z, Matthews R, Al-Janabi A, Warren RB. Bimekizumab: a dual IL-17A and IL-17F inhibitor for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Oct; 17(10): 1073-1081.
9. SPC Bimzelx
10. Zoznam indikačných obmedzení. Dostupné z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202312>



ÚHRADA  
od 1. 5. 2023  
ložisková  
psoriáza<sup>1\*</sup>

TERAZ  
SCHVÁLENÉ  
PRE PsA  
A axSpA<sup>2</sup>

# DAJTE PSORIÁZE ZBOHOM

S VÝHLADOM ÚPLNÉHO, RÝCHLEHO  
A DLHOTRAVJÚCEHO VYČISTENIA KOŽE<sup>2#</sup>

<sup>#</sup>84% pacientov dosiahlo koprímárne cieľové parametre PASI 90 a IGA 0/1 v 16. týždni a 71% dosiahlo PASI 75 po 4 týždňoch po prvej dávke, 58% pacientov taktiež dosiahlo PASI 100 v 16. týždni a 88% z týchto pacientov si tento výsledok udržalo v 52. týždni.<sup>2</sup>

  
Bimzelx<sup>®</sup>  
(bimekizumab)

— VÝNIMOČNÁ —  
PRÍLEŽITOSŤ PRE PACIENTOV<sup>†</sup>



  
Bimzelx<sup>®</sup>  
(bimekizumab)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.8.

Zatriedenie lieku podľa spôsobu jeho výdaja: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC): Skrátená informácia o lieku je dostupná po načítaní QR kódu. Na rovnakom mieste nájdete aj odkaz na plné znenie SPC. Pred predpísaním si prečítajte plné znenie SPC. Úhrada: Liek je hrađený z prostriedkov ZP v indikácii ložiskovej psoriázy. V indikácii psoriatická artritída a axiálna spondylartritída liek nie je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

Referencie: 1. Rozhodnutie MZ SR č.: S14413-2023-OKCHL-23789 o zaradení LP Bimzelx do zoznamu kategorizovaných liekov, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23789>, 2. SPC Bimzelx, 3. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial, Lancet, 2021;397(10273):487-498; 4. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial, Lancet, 2021;397(10273):475-486; 5. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis, N Engl J Med, 2021;385(2):130-141.

<sup>†</sup> Na základe účinnosti sledovanej v klinických skúšaních fázy 3 v porovnaní s placebom, adalimumabom a ustekinumabom.<sup>2,3,4</sup> • <sup>\*</sup> Indikácia stredne závažnej až závažnej formy ložiskovej psoriázy u dospelých.

© UCB Biopharma SRL, 2021. Všetky práva vyhradené. BIMZELX<sup>®</sup> je registrovaná obchodná známka spoločností skupiny UCB Groups.

Pre odborné informácie a bližšie údaje súvisiace  
s prípravkami spoločnosti UCB: tel: +421 2 5920 2023,  
e-mail: UCBcares.SK@ucb.com

Dátum prípravy: december 2023  
SK-BK-2300029



Inspired by patients.  
Driven by science.

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Úprkova 4, 811 04 Bratislava 1  
Tel: +421 2 5920 2020,  
e-mail: info.bratislava@ucb.com, www.ucb.sk

# Genitoanálna infekcia vyvolaná humánnym papiloma vírusom, prehľad problematiky

## The genitoanal human papilloma virus infection, a review

Péč, J.<sup>1</sup>, Rajcigelová, T.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Vorčák, M.<sup>2</sup>, Adamicová, K.<sup>3</sup>, Martinásková, K.<sup>4</sup>, Part M.<sup>5</sup>, Péč, J. jr.<sup>6</sup>, Bránik, K.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Rádiologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>4</sup>Dermatovenerologické oddelenie Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

<sup>5</sup>Klinika dermatovenerológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Bratislava

<sup>6</sup>Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení, Bratislava

<sup>7</sup>Gynekologicko-pôrodnické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou svätého Lukáša, a. s., Galanta

korešpondencia: jpec@uniba.sk

### Súhrn

Autori popisujú výskyt infekcie humánnym papiloma vírusom v genitoanálny lokalizácii u dospelých osôb obidvoch pohlaví, ale aj detského veku. Popisujú klinický obraz, lokalizáciu, spôsob prenosu vírusu ľudského papilomu. Predovšetkým sa zaoberajú problematikou condylomata acuminata aj condylomata gigantea, stručne udávajú diagnostiku vírusu ľudského papilomu ako aj rôzne typy tohto vírusu. Všetky formy ochorenia zobrazujú bohatou obrazovou dokumentáciou z vlastného klinického materiálu.

**Kľúčové slová:** genitoanálna infekcia, HPV, dospelí, deti, condylomata acuminata, tumor Buschke-Löwenstein, liečba

### Abstract

The authors describe the occurrence of human papilloma virus infection in the genitoanal localization among adults of both sexes, but also among children. They describe the clinical picture, localization, mode of transmission of the human papilloma virus. Above all, they deal with the issue of condylomata acuminata and condylomata gigantea, they briefly state the diagnosis of the human papilloma virus as well as the different types of this virus. They show all forms of the disease with rich visual documentation from their own clinical material

**Key words:** genitoanal infection, HPV, adults, children, condylomata acuminata, Buschke-Löwenstein tumor, treatment

### Úvod

Ľudský papiloma vírus (ďalej HPV) patrí do skupiny DNA vírusov postihujúci nielen kožný povrch, ale aj sliznice (genitoanálna oblasť, orálna sliznica, uropoetický trakt, gastrointestinálny a respiračný systém), zriedkavo očné rohovku alebo ušný bubienok. HPV infekcia však najčastejšie spôsobuje genitoanálnu léziu obidvoch pohlaví a delí sa na nízko rizikové (LR) a vysoko rizikové (HR) lézie. Každý genotyp HPV (LR a HR) môže vyvolať benígne veruky, genitoanálnu rakovinu (spinocelulárny karcinóm) a prekancerózne lézie [1]. Okrem subklinických foriem HPV infekcie vyvoláva klinicky manifestné HPV lézie (veruky), intraepiteliálne neoplázie vagíny, vulvy (VIN), penisu

(PIN), perianálnej kože (PAIN) a konečníka [1]. Z HR HPV sú najčastejšie identifikované genotypy HPV -16, -18, -31 a -33. Môžu však byť tiež detegované aj HPV genotypy -35, -39, -45, -51, 52, -54, -56, -58, -59, -65, -67, a -68. Z genitoanálnych verúk (condylomata acuminata) vo viac ako 90 % prípadov sú identifikované LR HPV genotypy -6 a -11, môžu však byť identifikované tiež typy -26, -30, -34, -40, -42-44, -53, -55, -57, -61-63, -69, -70, -72, -73, -77 a -79-82. V prípade genitoanálnej typizácii LR HPV sa nikdy nedidiagnostikuje vysoký stupeň dysplázie ani zmeny svedčiacie pre invazívny karcinóm [2], avšak u typov LR HPV -6, -11 môžu byť v 19 – 44 % prípadov identifikované v koexistencii aj typy HR HPV [3, 4].

Okrem prítomnosti infekcie genotypov HPV sa na rozvoji klinického obrazu ochorenia podieľajú aj kooperujúce faktory hostiteľa súvisiace predovšetkým s alteráciou imunity, navodenej dlhodobou aj krátkodobou imunopresiou, najčastejšími recidivujúcimi resp. chronickými infekciami postihnutej oblasti, ako sú pruritus, mechanické dráždenie, atopická dermatitída, intestinálne parazitárne infekcie, gravidita ako aj sexuálny kontakt [5]. Rizikovým faktorom vzniku genitoanálnych HPV lézií u mužov sú podobné ako u žien. Sú to včasný vek prvého pohlavného styku, počet sexuálnych partneriek, fajčenie a nepoužívanie prezervatívu.

### Genitoanálne veruky (condylomata acuminata)

Genitoanálne bradavice sú lézie sexuálne prenosné asi v 60 % prípadov, s inkubačnou dobou 3 týždne až 8 mesiacov, najčastejšie sa vyskytujú vo veku 20 rokov [4, 6], a najčastejšie sú vyvolané HPV typmi -6, -11, tiež -42 a -44. Vo väčšine prípadov vznikajú viacpočetné papulózne lézie veľkosti 1 - 5 mm v priemere, solitárne lézie sú zriedkavé. U žien sa najčastejšie nachádzajú na commisura posterior vulvy, labia minora a labia majora, tiež na koži pubickej oblasti, na klitorise a perianálnej koži. Vagína a cervix uteri sú postihnuté menej často. U mužov, ktorým nebola vykonaná cirkumcizia sa najčastejšie nachádzajú v prepucionálnej dutine, na glans penis a frenule (Obr. 1). U pacientov s cirkumciziou sú HPV lézie predovšetkým lokalizované na jazve, postihnuté bývajú aj meatus urethrae a skrótum, tiež fossa navicularis. Pomerne často sú HPV lézie lokalizované na stehnách, perianálne a na perineu. Intraanálne sa lokalizujú u mužov a žien prevádzajúcich análny sex.

V súčasnosti sa tvoria HPV lézie po holení pubického ochlpenia, čo vysvetľuje nález bradavíc na koži typu HPV-2. HPV lézie môžu byť lokalizované aj extragenitálne na perách, orálnej sliznici (Obr. 2), orofaryngu a laryngu. HPV infekcia môže byť lokalizovaná aj na prsných bradavkách a konjunktíve [7]. Papulózne aj makulózne HPV lézie môžu byť detegované na periunguálnych miestach (Obr. 3), predovšetkým u imunodeficientných pacientov s možným prechodom do spinocelulárneho karcinómu [8] (Obr. 4). Klinicky sú popísané 4 typy genitoanálnych lézií: condylomata acuminata, ploché veruky, papulózne veruky a keratotické veruky, ktoré patria medzi najčastejšie sexuálne prenosné infekcie najmä vo vekovo mladšej populácii [9]. Klinicky sú belavé až červené špicaté papulky rôznej veľkosti na úzkej báze, mäkkej konzistencie, niekedy splyvajúce do rozsiahlych lézií, najčastejšie postihujú vlhké časti tela genitoanálnej a inguinálnej oblasti. Condylomata acuminata sú väčšinou bez subjektívnych ťažkostí. S postupným rastom lézií sa môže pridružiť svrbenie, krvácanie, tvorba fisúr a dyspareunia [10]. Postupne progredujú a menia sa na rozsiahle karfiolovité útvary, môžu zapáchať a mokvať v dôsledku



Obr. 1 • Viacpočetné condylomata acuminata glans penis



Obr. 2 • HPV lézie v dutine ústnej



Obr. 3 • Pacient diabetik, dlhodobo liečený inzulínom. Veruky nechtového lôžka, tiež s onychomykózou, kultivačne izolovaný *Trichophyton rubrum*

sekundárnej bakteriálnej infekcie. Mechanickým tlakom sa na ich povrchu vytvárajú bolestivé erózie. Zriedka môžu rásť endofyticky, pričom môžu vyvolať obraz zhubného bujnenia. Rozsiahle plochy condylomata acuminata s endofytickým rastom nazývame condylomata gigantea alebo Buschke-Löwensteinov tumor.

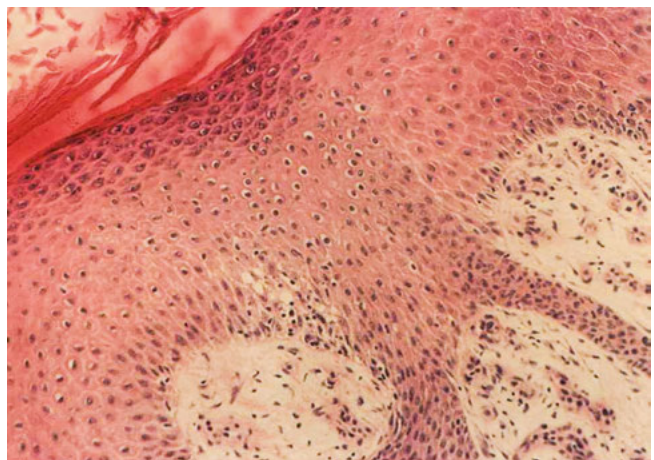
Genitoanálne veruky sú benígne lézie s histologickým nálezom epiteliálnej hyperplázie, akantózy, papilomatózy a koilocytózy, prezentujúce sa v hornej vrstve stratum germinativum mapighi epidermis. Rozsah prítomnosti koilocytózy závisí od stupňa produkcie zreých vírusových partikul (Obr. 5, 6). Dermis je fibrotická a bohatá na dilatované krvné cievy. Môže byť prítomný zápalový infiltrát s rôznou zápalovou celulizáciou [9], tiež akantóza, papilomatóza koilocytóza u lézie HPV pôvodu.

### Liečba condylomata acuminata

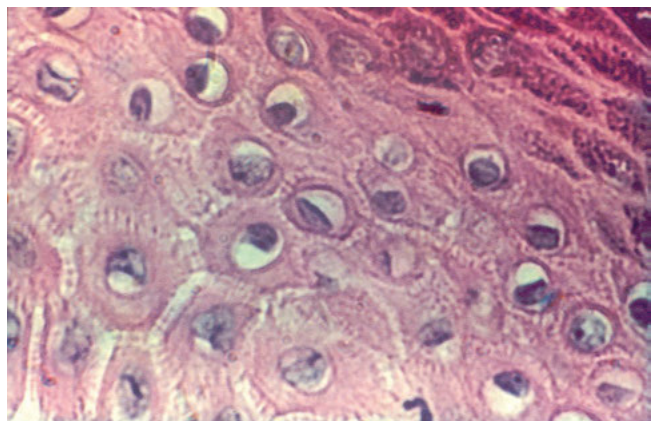
Nakoľko až v 60 % prípadov sú HPV infikovaní obidvaja sexuálni partneri, vždy musia byť v prípade pozitivity jedného z nich liečení obidvaja. V prípade absentovania klinického nálezu HPV u partnera sa odporúča v takomto prípade aplikovať na penis 3 %-nú kyselinu octovú v trvaní 5 minút. V prípade pozitivity HPV infekcie latentné ložiská zbeľujú [2]. Je potrebné zdôrazniť, že doteraz nie je k dispozícii špecifická anti - HPV liečba, aj keď ako prevencia HPV infekcie sa používa vakcinácia. V súčasnosti je snaha pripraviť aj vakcínu v prípade už prítomnej HPV infekcie. V liečbe HPV lézií sa používajú rôzne ablačné techniky, ako sú excízie s použitím skalpela, nožníc, kyretáž, elektrokoagulácia, kryoterapia, alebo lasery. U všetkých uvedených metodík dochádza k recidívam HPV procesu v 38 – 80 % prípadov [11]. V poslednom čase sa javí efektívnou fotodynamická liečba, teda kombinácia kyseliny 5-aminolevulovej s využitím účinku červeného svetla (vlnová dĺžka 365 nm a energia 37 J/cm<sup>2</sup>) a kryoterapia tekutým dusíkom. Pre svoju schopnosť navodiť koagulačnú nekrózu proteínov je tiež účinná lokálna aplikácia kyseliny trichlóroctovej, ktorá sa môže používať aj v tehotenstve. Naopak, v tehotenstve je kontraindikovaná lokálna aplikácia gélu a roztoku podofylotoxínu, imiquimodu a sinekatechínovej masti [6]. Podofylotoxín (purifikovaný extrakt podofylínu) si pacient môže lokálne aplikovať sám 2-krát denne tri po sebe nasledujúce dni, nasleduje 4-dňová pauza. V prípade potreby sa liečba môže opakovať celkovo v 4 cykloch. Účinok podofylotoxínu je cytostatický, so schopnosťou pôsobiť antimitoticky. Imiquimod sa aplikuje lokálne 1-krát denne po dobe 8 hodín, celkovo 3-krát týždenne. Liečba môže trvať 16 týždňov. Imiquimod, v dôsledku väzby na TOL 7 receptory imunitného systému, pôsobí antitumorózne, anti-angiogénne, tiež antivírusovo, čím modifikuje prirodzenú aj špecifickú imunitnú odpoveď. Sinekatechínová masť sa aplikuje 3-krát denne až do kompletnej sanácie HPV lézií, nemalo by to však byť dlhšie ako 16 týždňov [6]. V liečbe HPV lézií sa využíva antioxidantný, antiproliferačný, antivírusový a imunostimulačný účinok katechínov. Niektorí autori intralezionálne aplikujú interferón alfa a tiež lokálne interferón beta vo forme gélu [10].



Obr. 4 • Pacient diabetik, dlhodobo liečený inzulínom. Subunguálne lokalizované HPV lézie, po 3 rokoch prechod do spinocelulárneho karcinómu, genotypizáciou identifikovaný typ HPV-16



Obr. 5 • Histologický obraz HPV lézie perianálnej oblasti, akantóza, v stratum spinosum viacpočetné koilocyty (HE, obj. 20x)



Obr. 6 • Koilocytóza buniek epidermis (HE, obj. 40x)

### Condylomata gigantea - Buschke-Löwensteinov tumor

Rozsiahle plochy condylomata acuminata condylomata gigantea alebo Buschke-Löwensteinov tumor sú v oblasti penisu a skróta extrémne zriedkavé. Gigantické condylomata charakterizuje

exofytický a endofytický epiteliálny rast. Deštrukcia dermálnych štruktúr nie je prítomná. Takmer 66 – 100 % sú genotypizáciou identifikované subtypy HPV-6, -11. Vírus sa prenáša telesným kontaktom, index kontagiozity sa udáva v 25 – 60 % prípadov. Inkubačná doba sa pohybuje od 3 týždňov do 8 mesiacov [12, 13]. Buschke-Löwensteinov tumor môže prejsť do verukózneho karcinómu ak je etiologicky najčastejšie asociovaný s onkogénnym typom HR HPV 16 a 18 [11, 12]. V 30 % prípadov gigantických kondylómov dochádza k malígnej transformácii do spinocelulárneho karcinómu, preto z gigantických kondylómov niekoľkými opakovanými biopsiami musí byť vylúčený invazívny karcinóm [13, 14] (Obr. 7 - 16). Dochádza ku väzbe onkoproteínov L6 a L7 HPV na nádorový proteín p53 a retinoblastický gén, čo vedie ku ich inaktivácii a tým aj k poruche kontroly onkogenézy [17]. HPV typizácia v takýchto prípadoch pomôže pri diferencovaní benígnych LR HPV, HPV-6, HPV-11 lézií asociovaných s condylomata acuminata od HR HPV-16 asociovaných s verukóznym karcinómom [12].

Buschke-Löwensteinov tumor bol prvýkrát opísaný v roku 1925 nemeckými dermatológmi Abrahamom Buschke a Ludwigom Löwensteinom. Incidencia

Buschke-Löwensteinovho tumoru je v populácii 0,1 % s častejším postihnutím mužov ako žien v pomere 5,5:1 [12, 13], s priemerným vekom pacientov 40 - 60 rokov. U mužov sa v 81 – 94 % -ách vyskytuje na penise, nasleduje anorektálna oblasť (10 – 17 %) a uretra (5 %). U žien je najčastejšie lokalizovaný na vulve (90 % prípadov), oveľa menej častý je jeho výskyt v anorektálnej lokalizácii [16]. Tumor charakterizuje rozsiahly pomalý rast karfiolovitej masy v genitoanálnej oblasti. Vyznačuje sa lokálne agresívnym, deštruktívnym potenciálom s tendenciou recidivovať po liečbe. Jedinci trpiaci imunodeficienciou, napr. infekciou HIV, sú pre vznik a rozvoj tumoru Buschke-Löwenstein rizikovou skupinou. Diagnostika sa opiera o typický klinický obraz rozsiahlej tumorózneho masy s krvácaním, seceráciou, fistuláciou a s nekrózami s bakteriálnou kolonizáciou, čo je rizikom septických a hemoragických komplikácií [18]. Spontánna regresia je výnimočná, recidíva po nekompletnej excízii je častá, mortalita je až v 25 % prípadov [16, 18]. Histologický obraz ochorenia je bez jednoznačných črt malignity (Obr. 7 - 16), so zhrubnutím squamózneho epitelia bez známok anaplázie, alebo neoplastických zmien epitelia s prominujúcou papilomatózou, akantózou, intaktnou stratum basale, bez vaskulárnej a neurálnej invázie.



**Obr. 7** • Obrovské condylomata – tumor Buschke-Löwenstein lokalizovaný perianálne po opakovaných análnych sexuálnych stykoch



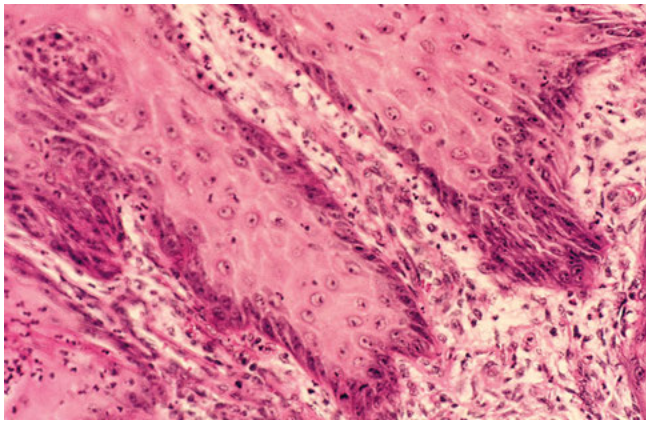
**Obr. 8** • Obrovské condylomata acuminata - tumor Buschke-Löwenstein (uverejnené s láskavým súhlasom prednostu Kliniky dermatovenerológie fakultnej nemocnice F.D. Roosevelta a SZU Banská Bystrica MUDr. Slavomíra Urbančeka, PhD.)



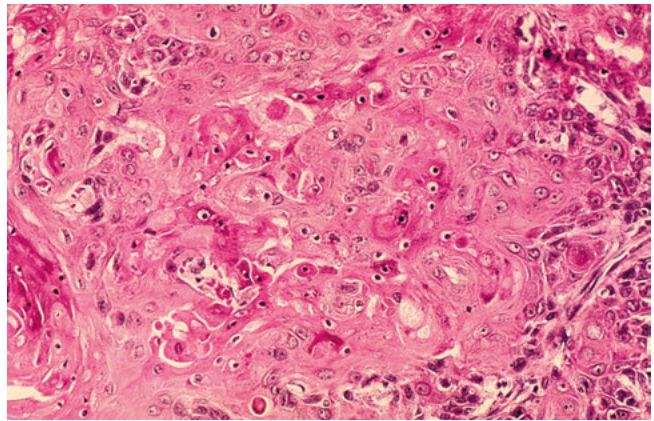
**Obr. 9** • Pacient (ako na Obr. 8) - tumor Buschke-Löwenstein, detail tumoru. Genotypizáciou verifikovaný LR HPV-11 (uverejnené s láskavým súhlasom prednostu Kliniky dermatovenerológie fakultnej nemocnice F.D. Roosevelta a SZU Banská Bystrica MUDr. Slavomíra Urbančeka, PhD.)



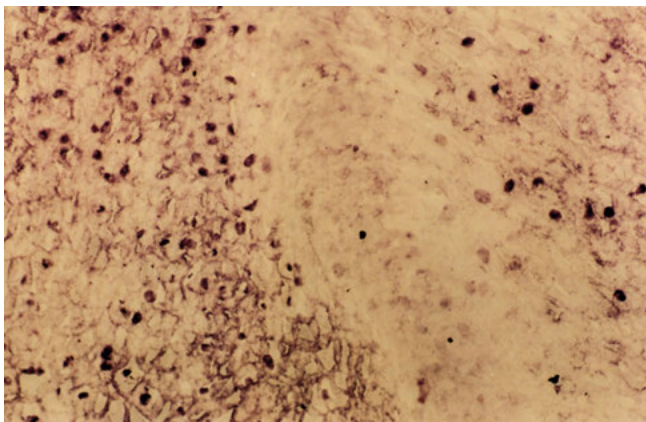
**Obr. 10** • Tumor Buschke-Löwenstein v perianálnej oblasti na periférii lézie s fistulami, opakované hemorácie



**Obr. 11** • Akantóza epidermis a stredne intenzívna nešpecifická zápalová celulizácia koria (HE, obj. 20x)



**Obr. 14** • Tá istá pacientka, histologický obraz po prechode do spinocelulárneho karcinómu (HE, obj. 40x)



**Obr. 12** • Pozitivita HPV DNA hybridizáciou in situ

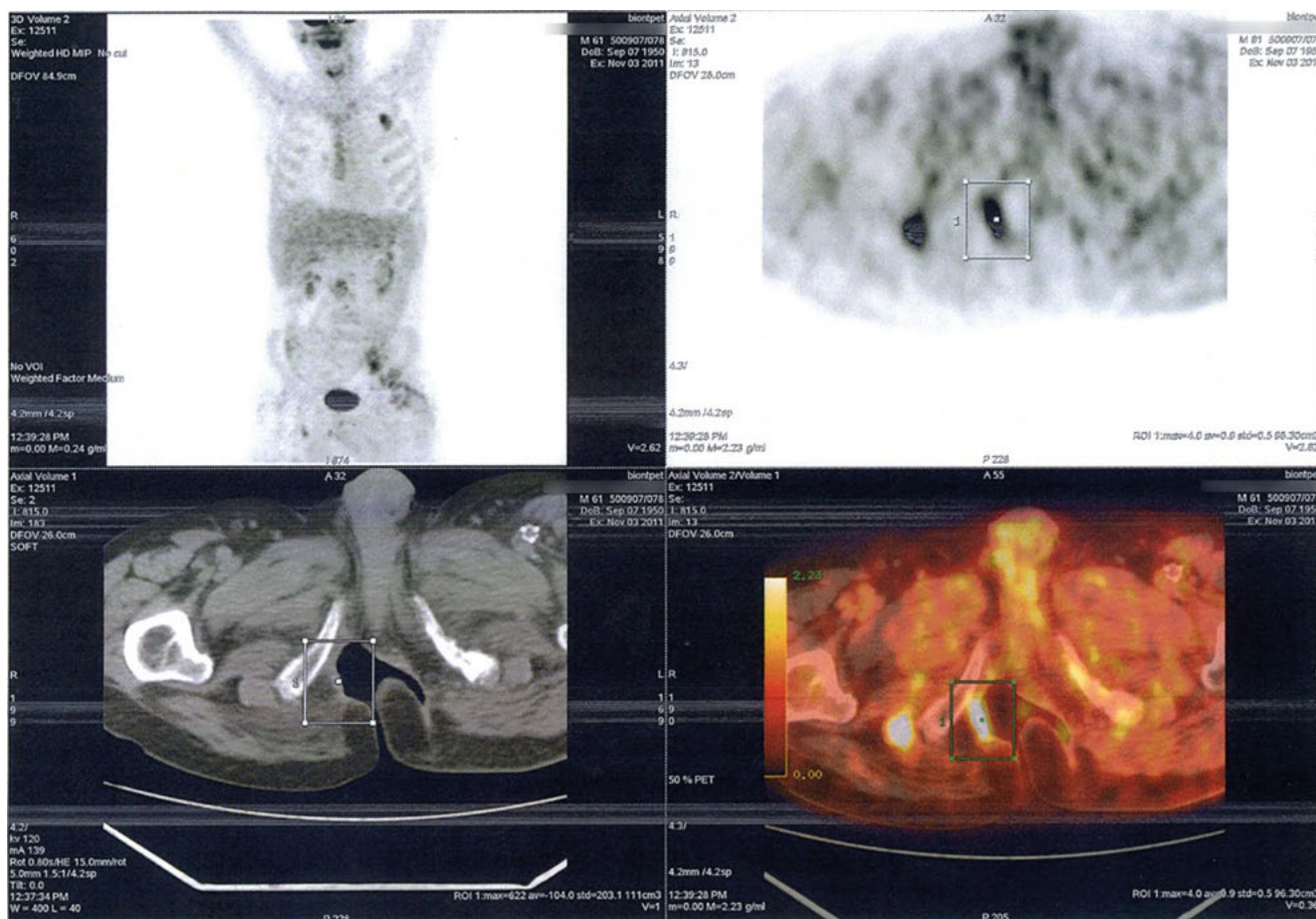


**Obr. 15** • Spinocelulárny karcinóm análnej oblasti pochádzajúci z tumoru Buschke-Löwenstein. Pacient prišiel neskoro s takto vyvinutým klinickým obrazom ochorenia. Genotypizáciou identifikovaný LR HPV-6



**Obr. 13** • Pacientka (ako na obr. 10), po troch rokoch prechod do verukózneho spinocelulárneho karcinómu, identifikované LR HPV-6 a HR HPV-16. Pacientka svojvoľne prerušila liečbu a liečila sa homeopatikami.

Neexistuje jednotný názor na liečbu gigantických kondylómov. Boli popísané prípady totálnej regresie tumoru po radikálnej chirurgickej excízii. Po nechirurgickej liečbe, a teda nedostatočnej deštrukcii tumoru, dochádza ku nárastu recidív ochorenia, preto niektorí špecialisti pred chirurgickým zákrokom volia liečbu, ktorá zmenší nádorovú masu [19]. Lokálnu aplikáciu podofylínu alebo 5-fluorouracilu v súvislosti s eradikáciou tumoru považujú za nezmyselnú [19]. V liečbe sa môže používať aj intralezionálna alebo systémová aplikácia interferónu alfa 2, pre svoj imunomodulačný, antivírusový a antiproliferatívny účinok [20]. Perspektíva sa hľadá aj vo vakcinácii. Rádioterapia sa rezervuje pre neresekovateľné lézie, tu je však riziko anaplastickej



**Obr. 16** • Magnetická rezonancia potvrdila viscerálne metastázy a metastázy do kostí

transformácie tumoru Buschke-Löwenstein [21]. Systémová chemoterapia metotrexátom, 5-fluorouracilom, bleomycínom, mitomicínom C, cisplatinou, leukovorinom sa môže podávať v prípadoch recidivujúcich alebo extrémne rozsiahlych tumorov [21]. Ako alternatívne metódy sa využívajú kryoterapia, elektrokauterizácia a použitie laserov. Dlhotrjavá liečba acitretínom až v dávke 0,75 mg/denne môže byť efektívna v liečbe gigantických kondylómov [22]. V poslednom období sa odporúča aplikácia 5 %-ným imiquimod krémom 3-krát týždenne po dobu 16 týždňov [22].

### Genitoanálne bradavice u detí

Condylomata acuminata sa neobvykle nachádzajú aj v genitoanálnej oblasti u detí. HPV lézie u detí môžu vzniknúť nesexuálnymi praktikami, chirurgickými rukavicami, kontaminovanými inštrumentmi, pričom nemusí byť vyslovené podozrenie na sexuálny abúzus. Condylomata acuminata v genitoanálnej oblasti môže vzniknúť tiež autoinokuláciou HPV infekcie pri náleze bradavíc na prstoch rúk a tiež heteroinokuláciou od osôb, starajúcich sa o dieťa. Pri podozrení na sexuálny pôvod vzniku HPV lézií u detí je potrebné



**Obr. 17** • Condylomata acuminata u 1-ročného dievčatka, sexuálne zneužívanie nebolo dokázané

dokonalé vyšetrenie dieťaťa aj vyšetrenie osôb z okolia dieťaťa, pričom je nutná spolupráca s psychológom a pediatrom (Obr. 17).

## Diagnóza genitoanálnych verúk

Na diagnostiku klinicky manifestných prejavov HPV lézií je potrebné starostlivé vyšetrenie celej oblasti genitoanálnej kože, niekedy zväčšené použitím zväčšovacej lupy, niekedy si stav vyžaduje vyšetrenie penisoskopom a proktoskopom, prípadne otoskopom. Subklinické HPV lézie je možné vyšetriť 5 minútovou aplikáciou 3 %-nej kyseliny octovej. V prípade pozitívity sa objavia tzv. aceto negatívne ložiská bielej farby, ktoré je možné následne cielene histologizovať alebo odstrániť elektrokauterom, resp. použitím laserov. V prípade nálezu anogenitálnych HPV lézií predovšetkým u promiskuitných osôb je vhodné vyšetrenie na ostatné sexuálne prenosné ochorenia, ako HIV, vírus hepatitídy typ B a C, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis* a *genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* a herpes simplex virus

typ 1 a 2 [23]. Vždy je nutné vyšetriť sexuálneho partnera. Okrem biopsie a následného histologického vyšetrenia lézií suspektných z HPV infekcie sa diagnosticky využívajú metodiky molekulárnej biológie. Najviac používanou metódou na dôkaz DNA vírusu priamo v tkanive lézií je polymerázová reťazová reakcia PCR, ako aj ďalšie molekulárno-genetické metódy [24, 25, 26].

## Záver

Nakoľko frekvencia výskytu HPV infekcie u osôb oboch pohlaví všetkých vekových skupín, detský vek nevynímajúc je pomerne častá, je potrebné venovať tejto problematike náležitú pozornosť. Problémom je možný prechod HPV infekcie do spinocelulárneho karcinómu, vyskytujúceho sa už v mladých vekových skupinách.

## Literatúra

1. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequale of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2007; 107 (Suppl 1): 6-13.
2. Lacey CJN, Roman A, Brown DR. Low oncogenic risk anogenital HPV Infection. *Papillomavirus Rep* 2002; 13: 103-109.
3. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from other wise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3316-3322.
4. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1071; 47: 1-13.
5. Obalek S, Jablonska S, Orth G. Anogenital warts in children *Clin Dermatol* 1997; 15(3): 369-376.
6. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, et al. European guideline for management of anogenital warts. *JEADV* 2013; 27: 263-270.
7. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 659-685.
8. Guldbakke KK, Brodsky J, et al. Human papillomavirus type 73 in primary and recurrent periungual squamous cell carcinoma *Dermatol Surg* 2008; 34: 407-413.
9. Gross G, Ikenberg H, Gissmann L, Hagedorn M. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology, clinical picture, and virus type. Oroposal of a new nomenclature. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 147-152.
10. Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasias. 98-122. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK. Human papillomavirus. Bench to bedside. Current problems in dermatology; vol 45. Ed. Itin P, Jemec GBE. Karger 2014; 271.
11. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician* 2004; 70: 2335-2342.
12. Boshardt M, Zur Hausen H. Human papillomavirus in Buschke-Löwenstein tumors: physical state of DNA and identification of a tandem duplication in noncoding region of a human papillomavirus 6 subtype. *J Virol* 1986; 58: 963-966.
13. Bertram P, Treutner KH, Rubben S, Hauptmann S, Schumpelick. Invasive squamous-cell carcinoma in giant anorectal condyloma (Buschke-Löwenstein tumor). *Langenbecks Arch Chir* 1995; 380: 115-118.
14. Lacey CJ, Stern PL, Van den Burg SH, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 5): 71-82.
15. Haycox CI, Kuypers J, Krieger JN. Role of human papillomavirus typing in diagnosis and clinical decision making for a giant verrucous genital lesion. *Urology* 1999; 53: 627-630.
16. Hicheri JM, Jaber MR, Dhaoui S, Youssef A, Bouziani A, Doss N. Giant condylomata (Buschke-Löwenstein tumor) a case report. *Acta Dermatoven APA* 2006; 15 (4): 182-183.
17. Lebwohl MG, Rosen T, Stockfleth E. The role of human papillomavirus in common skin conditions: Current view points and therapeutic options. *Cutis* 2010; 86(5 Suppl): 1-12.
18. Feindt P, Schuder G, Kreisler-Haag D, Feifel G. Monstroser Buschke-Löwenstein-Tumor (Condylomata acuminatum gigantea) mit Übergang in ein invasiv wachsendes Plattenepithelcarcinom. *Chirurg* 1993; 64: 499-502.
19. Paraskevas KI, Kyriakos E, Poullos EE, et al. Surgical management of giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumor) of perianal region. *Dermatol Surg* 2007; 33: 638-644.



20. Renzi A, Giordano P, Renzi G, et al. Buschke-Löwenstein tumor successful treatment by surgical excision alone: a case report. *Surg Innov* 2006; 13: 69-72.
21. Ghaemmaghami F, Nazari Z. Giant condyloma acuminatum mimicking vulvar verrucous carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 668-669.
22. Ting PT, Dytoc MT. Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. *Dermatol Ther* 2004; 17: 68-101.
23. Gross G, Tyring S. Sexually transmitted infections and sexually transmitted diseases. Heidelberg, Springer 2011.
24. Weismanová E, Weisman P, et al. Papilomavírusy a ich vzťah ku karcinómu krčka maternice. *Únia*, Bratislava; 2008: 77.
25. Erkek E, Basar H, Bozdogant O, Emeksiz MC. Giant condyloma acuminata of Buschke-Löwenstein: successful treatment with combination a urgical excision, oral acitretin and topical imiquimod. *Clin Experiment Dermatol* 2008; 34: 366-368.
26. Meys R, Gotch FM, Bunker CB. Human papillomavirus in the era highly antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus: an immune reconstruction-associated disease? *Br J Dermatol* 2010; 162(1): 6-11.

# KOŽA. KÍBY. BOLEŠŤ

## SPOLU A BEZPEČNE

 **Cosentyx**<sup>®</sup>  
secukinumab

**1** > 1 000 000 pacientov  
liečených po celom svete<sup>1</sup>

**8** indikácií  
schválených pre liečbu  
dospelých a pediatrických  
pacientov<sup>3</sup>

**8+** rokov  
skúseností  
z reálnej praxe<sup>2</sup>

#### Skrátaná informácia o lieku

**Názov lieku:** Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere. Cosentyx 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka). Naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. Naplnená injekčná striekačka obsahuje 75 mg sekukinumabu v 0,5 ml. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých a pediatrických pacientov (dospievajúci a deti vo veku od 6 rokov), ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. \* ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (HS, acne inversa) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu HS. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy (AS, axiálnej spondylartritídy s rádiografickým dôkazom) u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpA) s objektivnými prejavmi zápalu preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI) u dospelých bez adekvátnej odpovede na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). \* ● Juvenilná idiopatická artritída (JIA): Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou (ERA) u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, alebo ju netolerujú. Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej juvenilnej psoriatickej artritídy (JPsA) u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, alebo ju netolerujú. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza u dospelých:** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatocnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Na základe klinickej odpovede môže udržiavacia dávka 300 mg podávaná každé 2 týždne poskytnúť ďalší prínos pre pacientov s telesnou hmotnosťou 90 kg alebo vyššou. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov:** Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta a podáva sa subkutánnou injekciou so začiatocnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Každá dávka 75 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 75 mg. Každá dávka 150 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 150 mg. Každá dávka 300 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere nie je indikovaný na použitie u pediatrických pacientov s hmotnosťou <50 kg. \* **Hidradenitis suppurativa (HS):** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatocnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Na základe klinickej odpovede sa môže udržiavacia dávka zvýšiť na 300 mg každé 2 týždne. Každá dávka 300 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, prosím pozrite odporúčané dávkovanie pre ložiskovú psoriázu u dospelých. U pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNF $\alpha$  (*inadequate responders*, IR) je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatocnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. U ostatných pacientov je odporúčaná dávka 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatocnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Na základe klinickej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 300 mg. **Axiálna spondylartritída (axSpA) Ankylozujúca spondylitída (AS, axiálna spondylartritída s rádiografickým dôkazom):** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatocnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Na základe klinickej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 300 mg. Každá 300 mg dávka sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 300 mg alebo ako dve 150 mg subkutánne injekcie. **Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpA):** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatocnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. \* **Juvenilná idiopatická artritída (JIA): Artritída spojená s entezitídou (ERA) a juvenilná psoriatická artritída (JPsA)** Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta a podáva sa subkutánnou injekciou so začiatocnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. Každá dávka 75 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 75 mg. Každá dávka 150 mg sa podáva ako jedna subkutánná injekcia po 150 mg. 150 mg a 300 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a v naplnenom pere nie sú indikované na použitie u pediatrických pacientov s hmotnosťou <50 kg. **Spôsob podávania:** Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). Pero sa nesmie pretrepávať. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie, napr. aktívna tuberkulóza. **Upozornenia/Varovania:** Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. **Infekcie:** Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich sekukinumab zaznamenali závažné infekcie. Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia sekukinumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a sekukinumab sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Sekukinumab sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby sekukinumabom zväziť antituberkulóza liečba. \* Pacienti s HS sú náchylnejší na infekcie. Počas klinických skúšaní pri HS boli infekcie početne vyššie ako pri psoriáze, väčšinou nezávažné, mierne až stredne závažné a nevyžadovali ukončenie alebo prerušenie liečby. **Zápalové ochorenie čriev (vrátane Crohnovej choroby a ulcerózne kolitídy):** Sekukinumab sa neodporúča u pacientov so zápalovým ochorením čriev. Ak sa u pacienta objavia prejavy a príznaky zápalového ochorenia čriev alebo ak dôjde k exacerbácii už existujúceho zápalového ochorenia čriev, je potrebné ukončiť liečbu so sekukinumabom a začať s primeranou lekárskou starostlivosťou. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie sekukinumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Sniateľný kryt ihly v naplnenom pere Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne so sekukinumabom. Pacienti, ktorí dostávajú sekukinumab, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. Pred začatím liečby Cosentyxom sa odporúča, aby pediatricki pacienti absolvovali všetky potrebné imunizácie podľa veku v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre imunizáciu. **Súbežná imunosupresívna liečba:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní súbežného použitia iných imunosupresív a sekukinumabu. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne so sekukinumabom. V klinických skúšaníach sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní sekukinumabu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinitída), časté: orálne herpes, bolesť hlavy, rimorea, hnačka, nauzea, únava. V klinických skúšaníach sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na sekukinumab. U pacientov s diagnózou psoriázy boli zriedkavo hlásené prípady exfoliatívnej dermatitídy. Profil bezpečnosti u pediatrických skúšaníach bol zhodný s profilom bezpečnosti u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Dostupné veľkosti balenia:** 150 mg: 2 naplnené perá alebo multibalenie obsahujúce 6 naplnených pier (3 balenia po 2). 75 mg: 1 naplnená injekčná striekačka. **Registračné čísla:** EU/11/14/980/005, EU/11/14/980/007, EU/11/14/980/012. **Dátum poslednej revízie SPC:** Máj 2023

#### Referencie:

1. Novartis kalkulácia odporúčajúcich predajných dát od prvého uvedenia na trh do 12/2022. 2. Dáta z registra ATTRA (prvý zápis pacientov v roku 2016).
3. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cosentyx, 05/2023, www.sukl.sk.

Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, tel.: +421 2 5070 6111, www.novartis.sk

 **NOVARTIS**

SK2311288792

# Intraepiteliálna neoplázia penisu u osôb infikovaných vírusom ľudského papilómu, prehľad

## Intraepithelial neoplasia of the penile in the patients with human papillomavirus infection, a review

Péč, J.<sup>1</sup>, Rajcigelová, T.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>, Péč, J. jr.<sup>3</sup>, Bránik, K.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych ochorení, Bratislava

<sup>4</sup>Gynekologicko-pôrodnické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou svätého Lukáša, a.s., Galanta

korešpondencia: jpec@uniba.sk

### Súhrn

Autori sa zaoberajú problematikou intraepiteliálnej neoplázie penisu (PIN) vo vzťahu ku infekcii vírusom ľudského papilómu (HPV), ktoré histologicky vykazujú nízke, stredné, ale aj ťažké črty neoplázie (PIN1, 2, 3). Lézie PIN3 sú charakteristické pre Bowenoidnú papulózu, Bowenovu chorobu a Erythroplasia Queyrat. U mladších mužov sú PIN lézie často vyvolané vysoko rizikovými HR HPV a HPV DNA, predovšetkým typom HPV 16. Autori upozorňujú na možný pomalý prechod do spinocelulárneho karcinómu penisu. Stručne udávajú aj možné liečebné postupy.

**Kľúčové slová:** genitoanálna infekcia, HPV, intraepiteliálna neoplázia, penis

### Abstract

The authors deal with the issue of penile intraepithelial neoplasia (PIN) in relation to infection with the human papilloma virus (HPV), which histologically indicates low, moderate, and severe features of neoplasia (PIN1, 2, 3). PIN3 lesions are characteristic of Bowenoid papulosis, Bowen's disease, and Erythroplasia Queyrat. In younger men, PIN damage is often caused by high-risk HPV HR, HPV DNA, especially HPV type 16. They point out to a possible slow transition to squamous cell carcinoma of the penis. They also briefly provide possible treatment procedures.

**Key words:** genitoanal infection, HPV, intraepithelial neoplasia, penile

### Úvod

Vysoko rizikové infekcie vyvolané vírusom ľudského papilómu (HR HPV) môžu navodiť vznik intraepiteliálnych neoplázií penisu (PIN, alebo PeIN), vulvy (VIN) a perianálnej kože (PAIN) u osôb obidvoch pohlaví v regióne celej genitoanálnej oblasti, pričom lézie sú klinicky viditeľné, ale aj nesuspektné ploché lézie bez klinickej symptomatológie. Histologicky zobrazujú nízke, stredné, ale aj ťažké črty neoplázie stupňov PIN1, 2, 3. U pacientov s intraepiteliálnou neopláziou PIN stupňa 3 sú atypické epiteliálne bunky prítomné v rozsahu celej lézie. Dysplastické zmeny epidermálnych spinocelulárnych buniek situované nad bazálnou membránou epidermis [1], sú klasifikované ako diferencované a nediferencované. Nediferencované epiteliálne bunky PIN sú infikované vírusom ľudského papilómu HPV, exprimujú CDKN2A/p16. HR HPV sú prekursori vzniku

karcinómu penisu, vulvy a aj perianálnej kože a tiež orofaryngu. Na vzniku invazívneho spinocelulárneho karcinómu penisu sa podieľa 52 genotypov HR HPV [2], avšak pacienti s HPV pozitívnym karcinómom penisu majú lepšiu prognózu, ako pacienti s karcinómom penisu HPV negatívni [3]. V prípade intraepiteliálnych lézií stupňa 1 a 2 atypické epitélie v celej lézii absentujú. Nakoľko pri intraepiteliálnej neoplázií stupňa 2 je detegovateľné malé množstvo zrelého vírusu HPV, môžu byť takéto lézie infekčné [4, 5] (Obr. 1, 2).

### Intraepiteliálna neoplázia penisu (ďalej PIN)

PIN predstavuje heterogénnu skupinu ochorení. Počiatkové manifestácie HR HPV sú väčšinou nenápadné makulózne lézie alebo dokonca subklinické prejavy infekcie, vizualizované po použití kyseliny octovej

(Obr. 3, 4), a vtedy z nich je cielene možné odobrať biopsie za účelom histologického vyšetrenia. Atypické epiteliálne bunky, označované ako squamózna hyperplázia, môžu byť limitované v bazálnych vrstvách infikovaného epitelu s črtami nízkeho stupňa PIN (PIN1). Vo väčšine prípadov tieto lézie do 2 rokov regresujú, iba určitý počet lézií môže ďalej perzistovať [1]. Intraepiteliálne neoplázie PIN2 a PIN3 sú považované za prekursorov spinocelulárneho karcinómu penisu, v 5 – 15 % prechádzajú po 15 až 20-tich rokoch trvania infekcie do invazívneho karcinómu [2]. U pacientov s PIN2 je v epiteliálnych bunkách iba málo koilocytov (teda partikul HPV) a ešte menej ich je v prípadoch PIN3, preto títo pacienti nie sú infekční na rozdiel od LR HPV asociovaných s condylomata acuminata. V klinickej praxi u pacientov s PIN3 na základe histologického obrazu rozlišujeme tri typy ochorení: Erythroplasia Queyrat glans penis, morbus Bowen na uzdičke penisu, mons pubis genitoanálnej oblasti a Bowenoidná papulóza u mladších mužov vo veku 45 - 50 rokov [2].

Podľa Aynauda a spol. [6] pre 3 lézie PIN3 sú charakteristické tieto znaky:

**Bowenoidná papulóza** (Obr. 5): histológia PIN3, vek v čase diagnózy menej ako 40 rokov, lokalizácia na uzdičke penisu, glans penis, prepúciu, na iných miestach genitálu, perianálne, stehná, skrótum (Obr. 5), extragenitálne, mnohopočetné lézie, splývajúce do malých ložísk tvaru papúl, makúl, červených alebo ružových škvŕn, leukoplakia-like lézie, hnedé, sivé, čierne alebo ich zmes. Z lézií Bowenoidnej papulosis detegované HR HPV-16 [7].

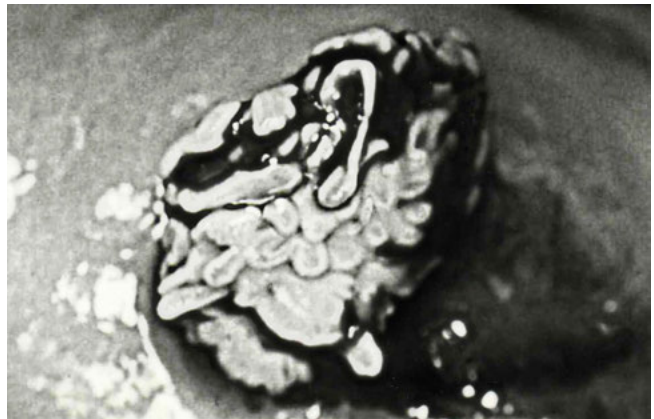
**Bowenova choroba:** histológia PIN3, vek v čase diagnózy nad 40 rokov, folikulárne viazané lézie kože penisu, tiež na iných miestach genitálu, perianálne, stehná, skrótum, extragenitálne. Lézie solitárne, s centrifugálnym rastom, solitárne ložiská s červenými šupinami, alebo mierne pigmentovanými alebo depigmentovanými léziami, z tkaniva morbus Bowen detegované HR HPV-16.

**Erythroplasia Queyrat** [8] (Obr. 6): histológia PIN3, vek v čase diagnózy nad 40 rokov, solitárne, lokalizované na glans penis alebo prepúciu, centrifugálny rast, povrch vlhký, s červenými léziami.

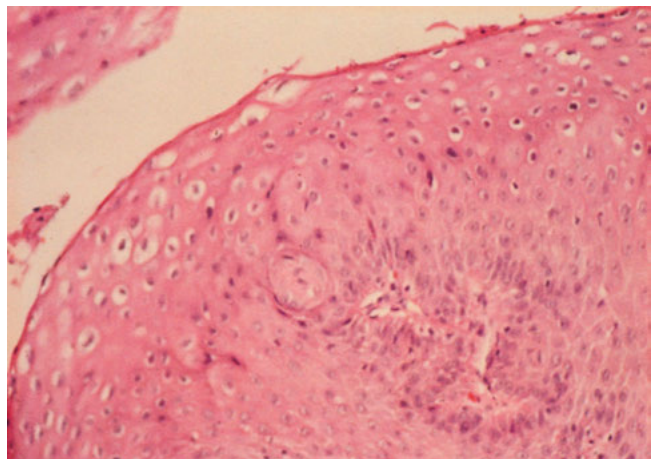
### Intraepiteliálna neoplázia u mladších mužov

U mladších mužov sú PIN lézie často vyvolané HR HPV DNA, predovšetkým HPV-16, môžu sa prezentovať viacpočetnými, mnoholožiskovými, makulóznymi alebo papulóznymi morfami hnedej a sivej farby, alebo ložiskami leukoplakie.

Bowenoidná papulóza a makulózne lézie s histologickým obrazom PIN3 môžu spontánne regresovať, tiež však môžu postupne progredovať do malígnej transformácie. Toto vzniká predovšetkým u imuno-deficientných osôb. V klinickej praxi poznáme veľa dermatóz, ktoré môžu napodobňovať uvedené lézie. Napríklad sú to melanocytárne névy, seborrhoické



Obr. 1 • Condylomata acuminata cervixi uteri. Histologicky klasifikované ako PIN1



Obr. 2 • Biopsia tkaniva z lézie condylomata acuminata krčka maternice (pacientka na obr. 1) zobrazila viacpočetné koilocyty, čo svedčí pre infekčnosť uvedenej lézie



Obr. 3 • Vizualizácia subklinických resp. latentných prejavov HPV lézií; po 5-minútovej aplikácii 3 %-nej kyseliny octovej vznikajú tzv. aceto-negatívne lézie, z ktorých cielene je možné biopsizovať tkanivo na ďalšie histologické vyšetrenie

keratózy, lichen sclerosus, genitálne veruky s pigmentom, prejavy syfilisu, Kaposhi sarcoma, a dokonca aj malígný melanóm [3]. Z uvedených dôvodov diferenciálna diagnóza takýchto lézií si okrem dôkladného vyšetrenia pri dennom svetle, tiež s použitím lupy, vyžaduje aj vyšetrenie penisoskopom, kolposkopom s následnou cieľenou biopsiou tkaniva vyšetrenou histologicky [4].

### Intraepiteliálna neoplázia u starších mužov

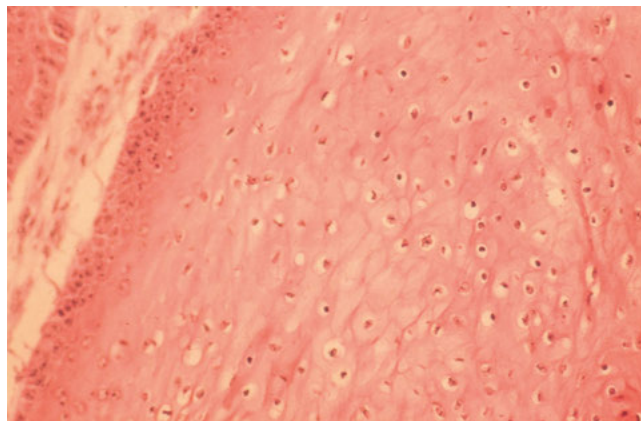
Pravidelne sú z lézií detegované HR HPV PIN3 [1]. Manifestácia PIN u starších mužov zahŕňa aj morbus Bowen a Erythroplasiu Queyrat (Obr. 6), ktoré sa najčastejšie vyskytujú po 60-tom roku života. Na vonkajšej genitoanálnej koži sa morbus Bowen manifestuje v podobe solitárnych ložísk zamatovo červenej alebo belavej farby, tiež s hladkým, lesklým povrchom. Môžu sa vyskytovať aj hnedé ploché ložiská. Analogické ložiská môžu byť aj na vulvárnej a perianálnej koži. Najcharakteristickejšou črtou morbus Bowen je centrifugálny rast, na základe čoho vznikajú solitárne rozsiahle lézie na glans penis,



**Obr. 6** • Intraepiteliálna neoplázia penisu (PIN3), Erythroplasia Queyrat (pacient s ťažkou formou psoriázy, liečený ustekinumabom, promiskuitný). S odstupom 3 rokov sa vytvoril spinocelulárny karcinóm penisu



**Obr. 7** • Lichen sclerosus PIN3. S odstupom niekoľkých rokov sa v mieste uvedenej lézie vytvoril spinocelulárny karcinóm penisu



**Obr. 4** • Viacpočetné koilocyty v histologickom obraze subklinických prejavov HPV vizualizovaných po aplikácii 3 %-nej kyseliny octovej



**Obr. 5** • Klinický obraz Bowenoidnej papulózy skróta

na uzdičke, pubickej, perianálnej a perineálnej koži a dokonca aj na stehne. M. Bowen aj Erythroplasia Queyrat sú často asymptomatické, niekedy môžu pacienti pociťovať pruritus. Pomalá progresia ochorenia poukazuje na progresiu ochorenia a jeho prechod do spinocelulárneho karcinómu [2]. Tiež v prípadoch s lichen sclerosus penisu u starších mužov môže ísť o prekancerózu (Obr. 7).

### Liečba intraepiteliálnej neoplázie penisu

Preferovaná liečba prepucionálnej PIN lézie je cirkumcizia, po ktorej by mala nasledovať lokálna liečba [1, 9, 10].

Liečba HR HPV s pozitívnym PIN sa lieči dvoma zásadnými spôsobmi:

- kompletnou eradikáciou dysplastického lézie bez recidívy;
- prevenciou vzniku mutilácie.

Liečba ťažkých foriem PIN je v zásade chirurgická (Obr. 8). U mladých mužov ako alternatívna liečba PIN môže byť aplikovaná lokálna imunoterapia imiquimodom [11], tiež liečba chirurgická a medikamentózna s 5-fluorouracilom, kryochirurgická liečba, liečba laserom (YAG a CO<sub>2</sub>) a fotodynamická

[10, 12]. PIN lézie u starších mužov sú skutočnými prekancerózami spinocelulárneho karcinómu penisu, preto primárnou liečbou ostáva radikálna deštrukcia glans penis až po folikuly, pubickú oblasť, stehná aj perianálnu areu.



**Obr. 8** • Pacient (promiskuitný) s recidivujúcimi balanitídami, po cirkumcízii. Postupne sa na glans penis vytvorila lézia histologicky klasifikovaná ako intraepiteliálna neoplázia penisu PIN3. Po pôvodne parciálnej resekcii glans penis došlo ku kompletnej recidíve s prechodom do spinocelulárneho karcinómu penisu, nasledovala totálna amputácia celého penisu.

## Literatúra

1. Issa A, Sebro K, Kwok A, Janisch F, Grossmann NCH, Lee E, Lucky M, Oliveira P, Lau M, Parnham A, Sangar V, Fankhauser CHD. Treatment options and outcomes for men penile intraepithelial neoplasia: a systemic review. *Eur Urol* 2022; 8: 829-832.
2. Alemany L, Cubilla A, Halc G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide. *Eur Urol* 2016; 69: 953-961.
3. Chaux AL, Sanchez DF, Fernández-Nestosa MJ, Canete-Portillo S, Rodriguez IM, Giannico GA, Cubilla AL. The dual pathogenesis of penile neoplasia: The heterogeneous morphology of human papillomavirus-related tumors. *Asia J Urol* 2022; 9: 349-358.
4. Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasia. pp. 98-122. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK (eds): *Human Papillomavirus: Bench to Bedside*. Curr Probl Dermatol, Basel, Karger, 2014; vol 45: 271.
5. Gross G, Tyring SK, von Krogh G, Barrasso R. External genital treatment; in Gross G, Barrasso G (eds): *Human Papillomavirus Infections. A Clinical Atlas*. Wiesbaden, Ullstein-Mosby, 1997; 365-376.
6. Aynaud O, Inonesco M, Barrasso R. Penile intraepithelial neoplasia. Specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cancer* 1994; 74: 1762-1767.
7. Park KC, Kim KH, Youn SW, Hwang JH, Park KH, Ahn JS, Kim YG, Kim SD, Lee DY, Choe JH, Chung JH, Cho KH. Heterogeneity of human papillomavirus DNA in a patient with bowenoid papulosis progressed to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1087-1091.
8. Fanning DM, Flood H. Erythroplasia Queyrat. *Clin Pract* 2012; 2(3):63.
9. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, Berkhof J, Meijer CJ. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 107: 804-810.
10. Kravvas G, Ge L, Ng J, Shim TN, Doiron PR, Watchorn R, Kentley E, Panou E, Dinneen M, Freeman A, Jameson C, Haider A, Francis N, Minhaus S, Alnajjar H, Muneer A, Bunker CB. The management of intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *J Dermatol Treatment* 2022; 33(2): 1047-1062.
11. Goorney BP, Polori R. A case of bowenoid papulosis of the penis successfully treated with topical imiquimod cream 5%. *In J STD AIDS* 2004; 15: 833-835.
12. Von Krogh G, Horenblas S. The management and prevention of premalignant penile lesions. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; 205: 220-229.

# Väčšina pacientov, ktorí začali liečbu Tremfyou, pokračovala v liečbe dlhodobo<sup>1,2</sup>

 Tremfya<sup>®</sup>  
(guselkumab)

77%

PsO pacientov užívajúcich Tremfyu ostávalo aj po 5 rokoch stále na liečbe.\*<sup>1</sup>

88%

PsA pacientov užívajúcich Tremfyu ostávalo na liečbe aj po 2 rokoch.\*<sup>2</sup>

\* Vráťane pacientov, ktorí boli na začiatku sledovania randomizovaní na Tremfyu, a pacientov, ktorí na ňu prešli z placeba v 16. týždni (PsO) a 24. týždni (PsA).<sup>1,2</sup> 76,9 % pokračovalo v liečbe Tremfyou počas 252 týždňov<sup>1</sup> a 88 % pacientov dokončilo liečbu Tremfyou počas 100 týždňov sledovania.<sup>2</sup>  
PsA – psoriatická artritída, PsO – psoriáza

## Skrátená informácia o lieku TREMFYA<sup>®</sup>

**Názov lieku a lieková forma:** Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere. **Účinná látka:** Každá naplnená injekčná striekačka, resp. každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie\*:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antrieumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Dávkovanie a spôsob podávania\*:** Ložisková psoriáza: Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov (q8w). Ukončenie liečby sa má zväziť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. Psoriatická artritída: Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zväziť dávku 100 mg každé 4 týždne (q4w). V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zväziť ukončenie liečby. Tremfya je určená na subkutánne použitie. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Špeciálne skupiny pacientov\*:** Nie je potrebná úprava dávky u pacientov vo veku  $\geq$  65 rokov. O pacientoch vo veku  $\geq$  65 rokov, resp.  $\geq$  75 rokov sú dostupné obmedzené, resp. veľmi obmedzené informácie. Použitie Tremfy sa neskúmalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a účinnosť Tremfy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. **Osobitné upozornenia\*:** Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóza liečba sa má zväziť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivosťou vrátane anafylaxie. Niektoré vážne reakcie z precitlivosťou sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov zhlavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosťou, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby sa má zväziť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečenejých enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom. Pri predpisovaní guselkumabu q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečenejých enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa pozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči.\* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce účinky\*:** Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou boli do 24. týždňa v skupinách liečených guselkumabom častejšie hlásené nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz\* (8,6 % v skupine s režimom q4w a 8,3 % v skupine s režimom q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %) a takisto bola častejšie hlásená nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov u skupine liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka boli nežiaduce udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w a nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom (po 24. týždni nebola skupina s placebom).\* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Predávkovanie\*:** V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa u ňo neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba. **Interakcie:** Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nehodnotili. **Fertilita, gravidita a laktácia\*:** Ženy vo fertílilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfy počas gravidity. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčenie dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfyou so zretelom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Balenie:** Tremfya je dostupná v baleniach obsahujúcich jednu naplnenú injekčnú striekačku a v multibaleniach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky, alebo v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a v multibaleniach obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné perá. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C), chrániť pred mrazom a svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko. **Registračné čísla:** EU/1/17/1234/001, EU/1/17/1234/002, EU/1/17/1234/003, EU/1/17/1234/004. **Dátum poslednej revízie textu\*:** 07/2022

\*Všimnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku.

Liek je viazaný na lekárske predpis. Liek je hrađený z verejného zdravotného poistenia v indikácii stredne závažná až závažná ložisková psoriáza u dospelých. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa, prosím, s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). SPC je dostupná na vyžiadanie na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, s. r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, <https://www.janssen.com/slovakia/>

Literatúra: 1. Griffiths TH, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results From the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presentované na 16th Annual Coastal Dermatology Symposium, October 15-16, 2020. 2. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Presentované na Innovations in Dermatology Conference, March 16-20, 2021. Online.

Kód projektu: CP-353064  
Dátum vypracovania: Október 2022

Janssen, Johnson & Johnson, s. r. o.  
Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, [www.janssen.sk](http://www.janssen.sk)

 Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson

# Etanercept – biologická liečba preverená časom

## Etanercept – biological time-tested treatment

Péč, J.

Dermatovenrologická klinika Jesseniova lekárska fakulta v Martine,  
Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: juraj.pec@uniba.sk

### Súhrn

Biologická liečba etanerceptom – molekulou anti-TNF-alfa – sa stále javí ako vysoko účinná napriek tomu, že etanercept je v EÚ k dispozícii už od roku 1998. Aj po registrácii nových účinnejších biologík v liečbe psoriázy zostáva liečba etanerceptom, najmä po príchode biosimilárov, stále používanou alternatívnou liečbou. V kontrolovaných štúdiách u pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, spondylizujúcou artritídou bola najčastejšou nežiaducou reakciou reakcia v mieste vpichu etanerceptu. Preto sa v súčasnosti v problematike aplikácie etanerceptu a pre lepší komfort pacienta začína presadzovať špeciálna tenšia a ostrejšia ihla. Dostupnosť, účinnosť, dlhodobá bezpečnosť, dlhodobé zotrvanie pacienta na liečbe etanerceptom a nízke náklady na liečbu sú faktormi, ktoré v mnohých ohľadoch favorizujú etanercept aj v ére modernizujúcej sa biologickej liečby. Dôležitými faktormi sú tiež minimálna imunogenita etanerceptu, bezpečnosť jeho aplikácie, predovšetkým v prvom trimestri gravidity.

**Kľúčové slová:** etanercept, mechanizmus účinku, biosimilars, gravidita, bezpečnosť, imunogenita, aplikačné formy

### Abstract

Biological treatment with etanercept – an anti-TNF-alpha molecule still appears to be highly effective, despite the fact that etanercept has been available in the EU since 1998. Even after the registration of new more effective biologics in the treatment of psoriasis, treatment with etanercept, especially after the arrival of biosimilars, is still used as an alternative treatment. In controlled studies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, spondylitis arthritis, the most common adverse reaction was etanercept injection site reaction. Therefore, in the current issue of etanercept application, a special thinner and sharper needle is being promoted for better patient comfort. Availability, efficacy, long-term safety, long-term patient retention on etanercept treatment and low cost of treatment are factors that in many ways favour etanercept even in the era of modernizing biological treatment. Important factors are also the minimal immunogenicity of etanercept, the safety of its application, especially in the first trimester of pregnancy.

**Key words:** etanercept, mechanism of action, biosimilars, pregnancy, safety, immunogenicity, application forms

### Úvod

Aj po registrácii nových účinnejších biologík v liečbe psoriázy zostáva liečba etanerceptom a ďalšími TNF inhibítormi najmä po príchode biosimilárov stále používanou alternatívou liečby u značného počtu pacientov v EÚ [1]. Éra biosimilárov priblížila a približuje biologickú liečbu mnohým ďalším pacientom a zásadným krokom bolo stanovisko európskej liekovej agentúry EMA k zameniteľnosti biosimilárov v septembri 2022 [2]. Podľa dostupných dát z európskych registrov etanercept s overenou účinnosťou a bezpečnosťou zohráva v biologickej liečbe pacientov s psoriázou svoju úlohu a stále zostáva súčasťou schém biologickej liečby nielen u psoriázy a to aj napriek tomu, že etanercept patril k jednému z prvých biologík a je k dispozícii už od roku 1998. Na Slovensku sú aktuálne dostupné 3 lieky s obsahom účinnej látky etanercept – referenčný liek Enbrel (ETA) a biosimilárne lieky Benepali (SB4) a Erelzi (GP2015).

Aj keď nové biologiká prinášajú do liečby psoriázy nový rozmer, nemôžeme ale zabúdať na náklady liečby a možnosť začať biologickú liečbu v ktorejkoľvek ambulancii bez administratívneho schvaľovania zdravotnými poisťovňami. Nemali by sme zabúdať ani na problém psoriatickej artritídy a pre možný preventívny efekt etanerceptu aj do redukcie rizika rozvoja PSA, ktorá je stále do značnej miery poddiagnostikovaná.

### Introduction

Even after the registration of new more effective biologics in the treatment of psoriasis, treatment with etanercept and other TNF inhibitors, especially after the arrival of biosimilars, remains a still used treatment alternative for a significant number of patients in the EU [1]. The era of biosimilars brought and brings biological treatment closer to many more patients,



and a fundamental step was the opinion of the European Medicines Agency EMA on the interchangeability of biosimilars in September 2022 [2]. According to available data from European registries, etanercept with proven efficacy and safety plays its role in the biological treatment of patients with psoriasis and still remains part of biological treatment schemes not only for psoriasis, despite the fact that etanercept was one of the first biologicals and is already available since 1998. In Slovakia, 3 medicines containing the active substance etanercept are currently available - the reference medicine Enbrel (ETA) and the biosimilar medicines Benepali (SB4) and Erelzi (GP2015).

Although new biologicals bring a new dimension to the treatment of psoriasis, we cannot forget the costs of treatment and the possibility of starting biological treatment in any clinic without administrative approval by health insurance companies. We should also not forget the problem of psoriatic arthritis and, due to the possible preventive effect of etanercept, also the reduction of the risk of developing PSA, which is still largely underdiagnosed.

### Etanercept a jeho mechanizmus účinku

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptoru p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavcom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO). Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteínázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF. Etanercept nevyvoláva aktiváciu komplementu tak, ako monoklonálne protilátky anti-TNF-alfa, t.j. má nižší potenciál k lýze špecifických granulómov (ako je napr. TBC granulóm). Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky, stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Etanercept je indikovaný v liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy, chronickej ložiskovej psoriázy detí aj dospelých vo vyššom veku [3, 4].

### Biologicky podobné lieky

V novom miléniu začali hrať významnú úlohu v mnohých terapeutických oblastiach viaceré molekuly pôsobiace na rôznych úrovniach chorobného procesu. Lieky sa všeobecne nazývajú „biologikami“, pretože sú získané zo živých organizmov alebo ako

produkty ich metabolizmu. Výrobný proces pri ktorom sa biologiká získavajú je výrazne komplexnejší ako pri produkcii konvenčných liekov a výrazný je aj rozdiel v celkových nákladoch. Daňou za očakávanú vyššiu účinnosť a bezpečnosť bolo podstatné zvýšenie nárokov na finančné zdroje pre zdravotné systémy jednotlivých krajín, čo sa však zmenilo príchodom biologicky podobných liekov – biosimilárov.

Európska lieková agentúra (EMA) definuje biologický podobný liek ako biologický medicínsky produkt, ktorý obsahuje verziu aktívnej substancie už registrovaného originálneho biologického medicínskeho produktu a je na základe komplexného porovnania preukázateľne podobný referenčnému medicínskemu produktu z hľadiska kvalitatívnych charakteristík, biologickej aktivity, bezpečnosti a účinnosti.

### Účinnosť biosimilárneho etanerceptu

Ďalším dôležitým míľnikom v akceptácii biosimilárov boli štúdie zamerané na zmenu liečby zahŕňajúcu zmenu z originálneho lieku na biosimilárny či následne na ďalší biosimilárny liek. V rámci medicíny založenej na dôkazoch (EBM) je čoraz väčšia váha pripisovaná dátam z bežnej praxe RWE/RWD. V súčasnosti pribúda dôkazov o účinnosti prechodu z referenčného etanerceptu na biosimilárny etanercept.

Využitie biosimilárov etanerceptu v klinickej praxi podporila metaanalýza 6 štúdií, celkovo u 2 332 pacientov s reumatoidnou artritídou (1 242 liečených 6 biosimilárnymi etanerceptami) potvrdila porovnateľnú klinickú účinnosť, bezpečnosť, a nízku imunogenicitu [9].

V Dánsku bola v roku 2016 pre pacientov s reumatoidnou artritídou (RA), psoriatickou artritídou (PsA) a axiálnou spondylartritídou (AxSpA) celoštátna nariadená zmena liečby z originálneho etanerceptu na biosimilárny (SB4) etanercept. Výsledky liečby sa študovali u pacientov liečených SB4 (nariadená zmena) alebo ostali liečení referenčným etanerceptom. Miera zotrvania na liečbe bola porovnaná s historickou kohortou pacientov liečených referenčným etanerceptom [7]. Táto nariadená zmena liečby na biosimilárny etanercept SB4 u 1 621 z 2 061 pacientov so zápalovou artritídou nemala žiadny negatívny vplyv na aktivitu ochorenia a neboli pozorované žiadne závažné bezpečnostné udalosti. Zotrvanie na liečbe 83 % bolo nižšie v porovnaní s inými štúdiami 88 – 92 % ale vyššie ako v skupine bez zmeny 77 %. Tieto údaje z reálnej praxe naznačujú, že výsledky zmeny v rutínnej starostlivosti sú ovplyvnené nešpecifickými účinkami liekov a faktormi súvisiacimi s pacientom [7].

U pacientov s reumatoidnou artritídou bola účinnosť a bezpečnosť biosimilárneho etanerceptu GP2015 potvrdená štúdiou Equira. Všetky parametre účinnosti vrátane zmeny DAS28-CRP oproti východiskovej hodnote, miera dobrej/strednej odpovede EULAR na základe DAS28-ESR, miera odpovede ACR 20/50/70 a všetky ostatné parametre účinnosti, hodnotené do 48 týždňov, boli medzi týmito dvoma liečebnými

skupinami porovnateľné. Prechod z referenčného etanerceptu na biosimilárny etanercept GP2015 nemal vplyv na účinnosť, bezpečnosť a imunogenicitu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou. Etanercept GP2015 bol dobre tolerovaný a nezistili sa žiadne nové alebo neočakávané bezpečnostné signály [8].

Prvou štúdiou s biosimilárnym etanerceptom zameranou na porovnateľnú účinnosť, bezpečnosť a imunogenicitu u pacientov s psoriázou bola štúdia EGALITY. 531 pacientov bolo randomizovaných do 2 ramien, po 12. týždni boli pacienti rerandomizovaní: 1 pacient pokračoval v liečbe referenčným etanerceptom, 2 – 3 pacienti absolvovali 3-krát zmenu liečby a 4 pacienti pokračovali v liečbe biosimilárnym etanerceptom GP2015. Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti, bezpečnosti alebo imunogenicitu medzi GP2015 a referenčným etanerceptom počas 52 týždňov liečby a zmena liečby nemala vplyv na účinnosť, bezpečnosť alebo imunogenicitu.

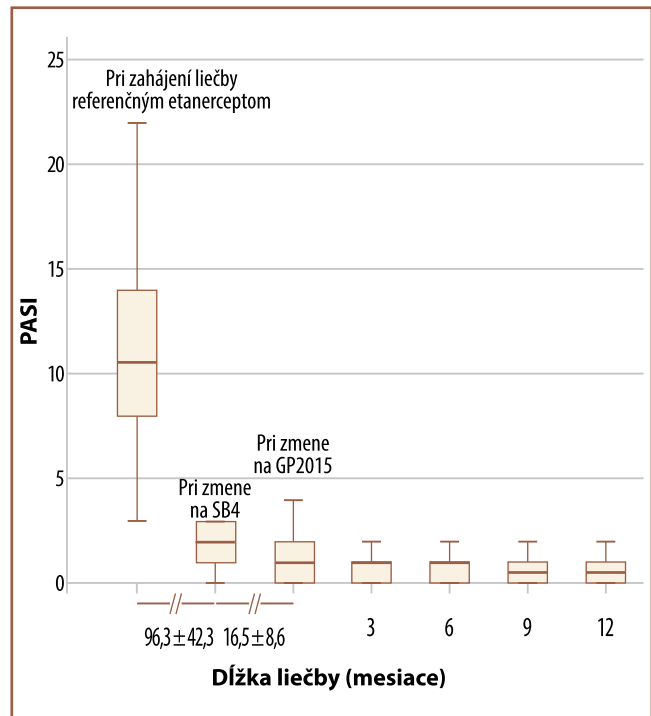
### Dvojnásobná zmena liečby v bežnej klinickej praxi

S postupne sa zvyšujúcim počtom pacientov liečených etanerceptom pribúdajú aj publikácie o dvojnásobnej zmene liečby potvrdzujúce zameniteľnosť - interchangeabilitu. U pacientov s psoriázou bola potvrdená pretrvávajúca účinnosť aj po dvojnásobnej zmene liečby referenčný etanercept → SB4 → GP2015 v bežnej praxi u dlhodobo liečených pacientov s PsO [9] (viď graf 1).

Rovnako bola potvrdená pretrvávajúca účinnosť aj po dvojnásobnej zmene liečby v bežnej praxi dlhodobo liečených pacientov s psoriatickou artritídou, reumatoidnou artritídou a axiálnou spondyloartritídou [10].

### Dlhodobé zotrvanie na liečbe

V mnohých terapeutických oblastiach je diskutovanou témou a odpovede nachádzame najmä v analýzach registrov ako DANBIO, BIKER, BADBIR... Zotrvanie na liečbe bolo aj témou monocentrickej analýzy súboru novonastavených pacientov liečených anti-TNF a zotrvanie na liečbe 201 pacientov s reumatoidnou artritídou liečených etanerceptom. V kohorte pacientov s priemerným vekom 56,9 rokov a priemernou dĺžkou trvania ochorenia 10 rokov bolo zotrvanie na liečbe po prvom roku 83,4 % porovnateľné s adalimumabom 83,1 %, po 5-tich rokoch to bolo 47,3 %, po 10-tich a 15-tich rokoch zhodne 28 % (56 pacientov) [11]. V metaanalýze štúdií pacientov s psoriázou bolo zotrvanie na liečbe porovnateľné: 80,5 % po prvom roku, 45 % po 5-tich rokoch a 31 % po 10-tich rokoch, čo je zaujímavé nielen z medicínskeho ale aj ekonomického hľadiska [12].



**Graf 1** • Stredné hodnoty skóre Psoriasis Area and Severity Index (PASI) u pacientov so psoriázou na začiatku liečby referenčným etanerceptom, v čase zmeny liečby na SB4, v čase krížovej zmeny liečby na GP2015 a po 3, 6, 9 a 12 mesiacoch po tejto zmene. Obdĺžniky zahŕňajú horný a dolný kvartil PASI; predĺžené čiary predstavujú najvyššie a najnižšie pozorované hodnoty. Čas je vyjadrený v mesiacoch (priemer ± štandardná odchýlka)

### Bezpečnosť a znášanlivosť liečby etanerceptom

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v liečbe pacientov etanerceptom boli reakcie v mieste vpichu (6 – 18 %), infekcie horných dýchacích ciest (5 – 11 %), nešpecifické infekcie (29 – 30 %), a bolesti hlavy (3 – 12 %). V kontrolovaných štúdiách u pacientov s reumatoidným ochorením (reumatoidná artritída, psoriatická artritída, spondylizujúca artritída) bola reakcia v mieste vpichu najčastejšou nežiaducou reakciou v 37 % a u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou v 14 %. Priemerné trvanie tejto reakcie (začervenanie, svrbenie, bolesť, opuch) bolo 3 – 5 dní a zväčša sa reakcie v mieste vpichu vyskytli v prvých 4. týždňoch liečby a neboli príčinou prerušenia liečby [11]. V štúdií Equira s biosimilárnym etanerceptom GP2015 boli reakcie v mieste vpichu nižšie v porovnaní s originálnym etanerceptom 7 % vs. 18 % čo potvrdila aj štúdia Equality u pacientov s psoriázou 4,9 % vs. 14,2 % do 12. týždňa. Je dôležité poznamenať, že incidencia TEAE bola porovnateľná a neboli zistené žiadne nové bezpečnostné zistenia ani obavy. Celkovo bol GP2015 dobre tolerovaný s podobným bezpečnostným profilom ako referenčný etanercept (ETA) v oboch štúdiách [12].

## Protilátky proti etanerceptu u pacientov s psoriázou

Protilátky proti lieku (ADAs – „antidrug antibodies“) môžu predstavovať klinicky významný faktor, ktorý potenciálne narúša terapeutickú účinnosť biologík. Anti-etanercept protilátky (AEAs): protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky boli všetky neneutralizujúce a celkovo sú dočasné. Neprejavila sa korelácia medzi tvorbou protilátky a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

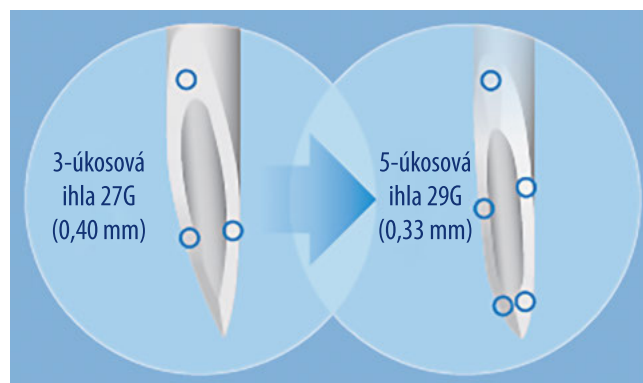
Etanercept má teda najnižšiu imunogenicitu medzi anti-TNF-alfa molekulami. Protilátky proti etanerceptu boli neneutralizujúce a nespájali sa s ovplyvnením klinickej odpovede, čo je dôležitým aspektom pri výbere liečby [13].

### Bezpečnosť liečby etanerceptom v gravidite

Podľa FDA („U.S. Food and Drug Administration“) biologiká skupiny anti-TNF-alfa patria do kategórie B, čo znamená, že počas ich podávania v priebehu gravidity neboli jednoznačne dokázané nežiaduce účinky na plod [14]. Podľa niektorých autorov je táto liečba počas gravidity dokonca považovaná za bezpečnú. Poznatky o nežiaducich účinkoch anti-TNF-alfa liečby v gravidite vychádzajú predovšetkým z údajov získaných z národných registrov biologickej liečby v reumatológii, gastroenterológii, dermatológii, z jednotlivých kauzistických informácií a z údajov OTIS („Organisation of Teratology Information Specialists“), sledujúce ich prípady teratogenity jednotlivých liekov. V prípade psoriázy, rovnako ako aj reumatoidnej artritídy, sa ochorenie počas gravidity zlepšuje. U psoriázy je možné významné zlepšenie ochorenia pozorovať v 55 % prípadov a zhoršenie ochorenia iba v 23 % prípadov [15]. Kvôli týmto okolnostiam je možné v niektorých prípadoch psoriázy v gravidite prechodne upustiť od systémovej liečby, napriek tomu, že v období pred graviditou pacientka takúto liečbu dlhodobo dostávala. Nakoľko je etanercept sekretovaný do materského mlieka matiek, laktácia by mala byť v prípade liečby týmto biologikom ukončená [16].

### Inovovaná aplikačná forma

Ako sme už uviedli, jedným z najčastejších nežiaducich účinkov liečby etanerceptom bola reakcia v mieste vpichu, ktorú niektorí senzitivnejší pacienti netolerovali. Potvrdilo to aj viacero štúdií, ktoré upozornili na súvislosť medzi aplikačnou formou a adherenciou etanerceptu k liečbe pacienta. Preto sa v súčasnosti v problematike aplikácie biologickej liečby začína pre lepšie pohodlie pacienta presadzovať



**Obr. 1** • Tvar a hrúbka 3-úkosovej ihly 27G vs. 5-úkosovej ihly 29G

tenšia a ostrejšia ihla. V tomto kontexte má inovácia v podobe pera s novou 5-úkosovou tenkou ihlou kalibru 29G (0,33 mm) zásadný vplyv na znižovanie rizika prerušenia liečby a nízku bolesťivosť pri podávaní (Obr. 1). Viaceré štúdie potvrdili, že bolesťivosť pri aplikácii použitím tenšej ihly 29G je možné znížiť až o 25 %. Jemne tvarovaná 5-úkosová ihla je tenšia a ostrejšia v porovnaní s predchádzajúcou 3-úkosovou ihlou 27G (0,4 mm) [17, 18]. Pri inovácií sa myslelo aj na minimalizáciu alergických reakcií. Kryt ihly 29G a piest nového Senso Ready Pen pre aplikáciu Erelzi sú vyrobené bez použitia kaučukového latexu alebo jeho derivátu [19].

### Záver

Dostupnosť, účinnosť, bezpečnosť, dlhodobé zotrvanie pacienta na liečbe a nízke náklady na liečbu etanerceptom sú faktormi, ktoré aj v ére modernizujúcej sa biologickej liečby v mnohých ohľadoch etanercept stále favorizujú. Veľmi dôležitými faktormi sú aj minimálna imunogenita etanerceptu, jednoduchosť a bezpečnosť jeho aplikácie.

Úvahy o vzájomnej zameniteľnosti referenčného a biosimilárneho etanerceptu boli ukončené 19. 9. 2022, kedy EMA vydala prehlásenie o vzájomnej zameniteľnosti biosimilárnych monoklonálnych protilátok s originálnymi produktami. V tomto kontexte sú všetky tri scenáre zmeny liečby: referenčný etanercept → biosimilárny etanercept, biosimilárny etanercept → biosimilárny etanercept, biosimilárny etanercept → referenčný etanercept za adekvátne a rovnocenné [2]. Širšie použitie biosimilárnych alternatív k referenčnému etanerceptu zvýši dostupnosť liečby pre širšie spektrum pacientov a zároveň môže pomôcť lepšie realizovať potenciál úspory nákladov na biologickú liečbu.

### Literatúra

1. Leone GM, Mangano K, Petralia MC, Nicoletti F, Fagone P. Past, Present and (Foreseeable) Future of Biological Anti-TNF Alpha Therapy. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1630. <https://doi.org/10.3390/jcm12041630>

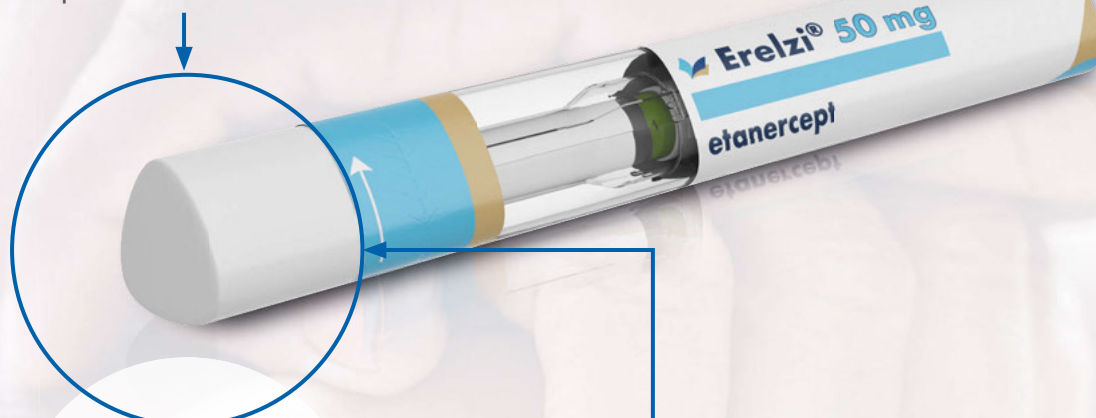
2. EMA Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU September 2022 EMA/627319/2022.
3. SmPC Erelzi, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_sk.pdf)
4. Lesley J Scott. Etanercept: A Review of Its Use in Autoimmune Inflammatory Diseases. *Drugs* 2014; 74:1379-1410.
5. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018; 178(2):509-519.
6. Gisondi P, Bianchi L, Calzavara-Pinton P, et al. Etanercept biosimilar SB4 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol*. 2019; 180(2):409-410.
7. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(2):192-200.
8. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, doubleblind EQUIRA study *Arthritis Research & Therapy* (2019) 21:130 <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1907-x>
9. Piaserico S, et al. Cross-switch from etanercept originator to biosimilar SB4 and to GP2015 in patients with chronic plaque psoriasis. *BioDrugs*. 2021; 35:469-471.
10. Kiltz U, Tsiami S, Baraliakos X, et al. Effects of successive switches of two different biosimilars of etanercept on outcomes in inflammatory rheumatic diseases in daily practice. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79:1876LP
11. Soubrier M. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first-line bioterapy agent for rheumatoid arthritis patients in daily practice - Auvergne experience *International Journal of Rheumatic Diseases* 2018; 21:1924-1932.
12. Pei-Tzu Lin. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of realworld evidence *SCIENTIFIC RePorTs* | (2018) 8:16068
13. McCormack PL, Wellington K. Etanercept: in Ankylosing spondylitis. *BioDrugs*, 2004; 18(3):199-205.
14. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, Weglowska J. EGALITY study group; Hattebuhr N, Poetzl J, Woehling H, Wuerth G, Afonso M. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Apr; 176(4):928-938. doi: 10.1111/bjd.15152. Epub 2017 Mar 1. PMID: 27787890.
15. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Tsai W-C, Al-Maini MH, et al. (2017) The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS ONE* 12(4): e0175207 2. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143:719–726.
16. Osting VC, Carter JD. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(3):421-429.
17. Jaber A, et al. *BMC Neurol*. 2008; 8:38.
18. Vedrine L, et al. *Med Device Technol*. 2003; 14(4):32-35.
19. Accetta D, Kelly KJ. *Aesthet Surg J*. 2011; 31(5):560-565.

## Nová 29G (0,33 mm) 5-úkosová ihla



### TENŠIA A OSTREJŠIA IHLA PRE LEPŠIE POHODLIE PACIENTA

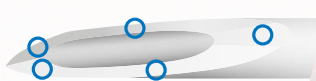
- Nová, tenšia ihla s priemerom 29G (0,33 mm) prispieva k lepšej a komfortnejšej aplikácii lieku.<sup>2,3</sup>
- Jemne tvarovaná 5-úkosová ihla je tenšia a ostrejšia v porovnaní s predchádzajúcou 3-úkosovou ihlou 27G (0,40 mm).
- Nová ihla je vnímaná ako menej bolestivá a ľahšie preniká kožou.<sup>\*4</sup>



3-úkosová ihla 27G (0,40 mm)



5-úkosová ihla 29G (0,33 mm)



### BEZ LATEXU PRE MINIMALIZÁCIU ALERGIE

- Kryt ihly a piest ERELZI Senso Ready Pen sú vyrobené bez použitia prírodného kaučukového latexu alebo jeho derivátu, čím sa minimalizuje potenciál pre alergiu na latex.<sup>5</sup>

Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC), ktorý získate na adrese: SANDOZ d.d. – organizačná zložka, Žižkova 22B, 811 02 Bratislava alebo prostredníctvom obchodného zástupcu držiteľa. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Liek je viazaný na lekársky predpis.

Referencie: 1. SmPC Erelzi, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_sk.pdf) (sprístupnené dňa 29.11. 2023). 2. St Clair-Jones A et al. Rheumatol Ther. 2020;7(4):741-757. 3. Jaber A et al. BMC Neurol. 2008;8:38. 4. Vedrine L et al. Med Device Technol. 2003;14(4):32-35. 5. Accetta D, Kelly KJ. Aesthet Surg J. 2011;31(5):560-565.



## REPETITÓRIUM

## Darierova choroba

Adamicová, K.

Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

**Definícia**

Autozomálne dominantná genodermatóza s mutáciou v géne ATP2A2.

**Synonymá**

Morbus Darier (MD), Choroba Darier-White, keratosis follicularis alebo dyskeratosis follicularis.

**Základný klinický obraz**

Mastné keratotické papuly v seborickej distribúcii, zmeny nechtov a slizničné nálezy.

**Typický histologický prejav**

Akantolytická dyskeratóza s tvorbou teliesok (corp rond) a zrn (grain).

**Klinické znaky**

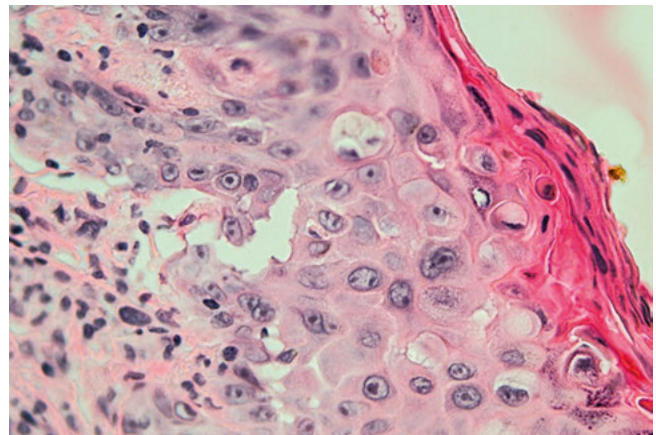
Rodinná anamnéza, mastné hyperkeratotické papuly v seborickej / flexurálnej / akrálnej distribúcii, slizničné lézie a zmeny nechtov. Klinická korelácia je rozhodujúca pre diferenciálnu diagnostiku podobných histopatologických zmien kože.

**Epidemiológia**

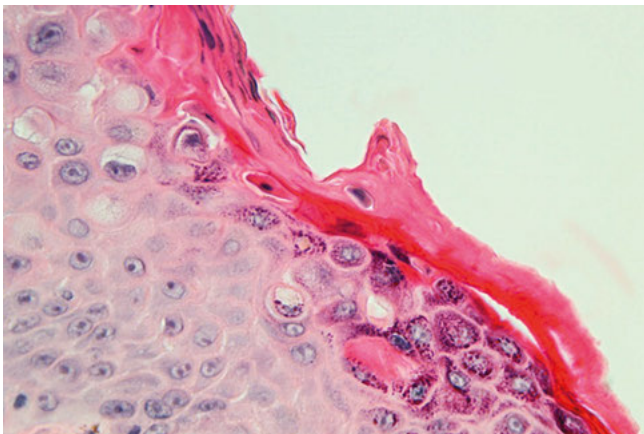
MD je rozšírená po celom svete, výskyt u mužov a žien je približne rovnaký, prevalencia sa líši v závislosti od regiónov medzi 1:30 až 1:100 na tisíc obyvateľov.



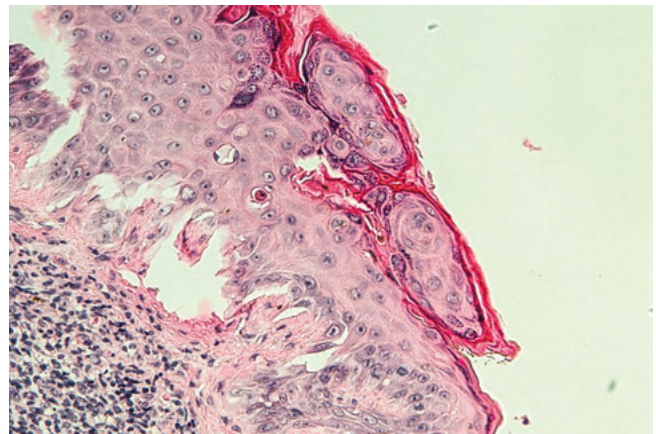
**Obr. 1** • Darierova choroba - makroskopický vzhľad lézií



**Obr. 2** • Akantolyza s formáciou suprabazálnych štrbín. Tvorba „corp rond“, na povrchu parakeratóza (HE, obj. 20x)



**Obr. 3** • „Corp rond“ v obraze Darierovej choroby (HE, obj. 20x)



**Obr. 4** • Darierova choroba. Suprabazálna akantolytická štrbina, „corp rond“, nešpecifický zápal hornej dermy (HE, obj. 10x)

### Najčastejšie lokalizácia výskytu MD

Seboroické lokality - centrum hrudníka, chrbát, okraj kapilícia, tvárová oblasť, ďalej dorzálne časti rúk, dlane a stupaje, dutina ústna, nechty, intertriginózne miesta.

### Patofyziologické aspekty choroby

Autozomálne-dominantná mutácia v géne ATP2A2 kóduje izoformu 2 ATPázy Ca<sup>2+</sup> ATPázy sarko/endoplazmatického retikula (SERCA2). Abnormálna a redukovaná tvorba endoplazmatickej SERCA2 negatívne ovplyvňuje keratinocytové adhézne proteíny. Výsledný stav prechádza do obrazu zníženej epidermálnej integrity, teda prejavuje sa akantolýzou a zhoršenou keratinizáciou.

### Klinické chorobné prejavy

Nástup choroby najčastejšie medzi 6 - 20 rokmi. Keratotické, červenohnedé papuly na vyššie uvedeních lokalitách, často zapáchajúce. U tmavších typov pleti môžu prevládať hypopigmentované makuly. Bežné sú ploché akralne papuly a palmoplantárne jamky. Zmeny na nechtoch sa prejavujú pozdĺžnymi erytro/leukonychiami, subungválnou hyperkeratózou a ryhovaním v tvare V na voľnom okraji nechtu. V ústnej dutine sa vyskytujú biele papuly, najčastejšie na tvrdom podnebí, bukálnej sliznici a/alebo na jazyku. Ochorenie slizníc môže byť spojené s opuchom slinných žliaz. Menej časté prejavy zahŕňajú akralne hemoragické lézie, segmentálne lézie a komedónové prejavy. Môžu súvisieť s neuropsychickými stavmi, najmä depresívnymi poruchami.

### Histopatologické charakteristiky MD

Parakeratóza, variabilná hrúbka epidermy, akantolýza s charakteristickou dyskeratózou tvoriacou telieska „corp rond“ a zrná: sú zaoblené keratinocyty v povrchovej spinóznej a granulárnej vrstve s bazofilnými/pyknotickými jadrami, s perinukleárnym „halo“ a často okrajom eozinofilnej cytoplazmy. Taktiež možno pozorovať vretenovité keratinocyty v stratum corneum s malými bazofilnými jadrami a intenzívne ružovou cytoplazmou; javí sa ako „baculatá“ parakeratóza. „Corp rond“ a dyskeratóza typu je klasická, ale nie špecifická pre MD (pozri Tabuľka 1). Suprabazálna akantolýza a rázštep so zadržanou jednou vrstvou bazálnych keratinocytov prekrývajúcou dermálne papily, ktoré akoby vyčnievali do akantolytickej štrbiny. V prípadoch s rozsiahlou akantolýzou a veľkými štrbinami až dutinami sa môžu vyskytnúť bulózne prejavy. Niekedy sa tieto lokality infikujú plesňovými, bakteriálnymi a/alebo herpetickými infekčnými mikroorganizmami. Prítomný je reaktívny zápal v rôznom množstve. V okolí sa vyskytuje rozsiahla pseudoepiteliomatózna hyperplázia, niekedy komedónové lézie a hemoragické bulózne lézie. Keratóza môže mať fenotyp „church spire“ o hypergranulózu a papilomatóznou epidermálnou hyperpláziou. Akantolytická dyskeratóza môže byť nenápadná, alebo celkom chýba.

### Záver

Diagnóza MD sa stanovuje na základe rodinnej anamnézy, mukokutánných náleзов, kožnej biopsie a PCR DNA amplifikácie na detekciu mutácií ATP2A2.

**Tabuľka 1** • Diferenciálna diagnostika

OCHORENIE	HISTOPATOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA
Hailey-Hailey disease	Intraspínózne rozvolnenie až akantolýza v plnej hrúbke epidermy, menej výrazná dyskeratóza, rozpadnutý vzhľad „tehlovej steny“ epidermy.
Acrokeratosis verruciformis (Hopf)	Hyperkeratóza typu kostolnej veže (church spire), hypergranulóza, papilomatózna epidermálna hyperplázia. Nebola zaznamenaná žiadna akantolytická dyskeratóza.
Pemfigus vulgaris	Suprabazálna a intraspínózna akantolýza bez tvorby „corp grain“ Intraepidermálna, medzibunková depozícia IgG/C3.
Transient acantholytic dermatosis (morbus Grover)	Môže mať identické histopatologické znaky ako MD. Rozlíšenie je jednoduché na základe klinických znakov (recidivujúce a remitujúce svrbivé papulózne erupcie prevažne u mužov stredného až staršieho veku).
Verukózný (warty) dyskeratom	Akantolytická dyskeratóza identického typu ako MD, ale ide o solitárnu léziu. Má tendenciu vytvárať zreteľný miskovitý tvar epidermálnej invaginácie a veľmi nápadnú tvorbu papilárnych klkov.
Acantholytic dyskeratotic acanthoma	Akantolytická dyskeratóza typu MD alebo pemfigus, ale ide o solitárnu papulu alebo nodulus; zriedkavo erytronýchia.
Acantholytic dermatosis (genitocrural area)	Histopatologický vzhľad typu MD alebo Hailey-Hailey. Lokalizácia obmedzená na genitokrurálnu oblasť. Žiadne iné klinické príznaky dedičnej akantolytickej choroby.
Focal acantholytic dyskeratosis	Náhodná akantolytická dyskeratóza bez klinického korelátu akantolytického stavu. Môže byť pozorovaná na normálnej koži alebo v blízkosti rôznych benígnych alebo malígnych nádorov.

### Literatúra

1. Colonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee´s pathology of the skin. Vol. I. Elsevier Saunders 2012; 895.
2. McNish A, Fitz-Henley M, Ho JD. Darier disease; 2022. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnontumordariersdisease.html>
3. Tallon B. Darier disease pathology, <https://dermnetnz.org/topics/darier-disease-pathology>



## POKYNY PRE AUTOROV

Autor sa odovzdaním rukopisu zaväzuje dodržať všetky podmienky pri uverejňovaní prác v časopise.

K práci treba pripojiť vyhlásenie, že práca nebola doteraz publikovaná, ani zadaná do tlače u nás, ani v zahraničí a že autor rešpektuje všetky princípy autorského zákona.

### Požiadavky na rukopisy

Celý rukopis vrátane príloh musí byť k dispozícii v elektronickej podobe.

**Textová časť rukopisu** musí byť spracovaná pomocou textového editoru Microsoft Word (verzia Microsoft Office 2000 až 2006) bez rozdeľovania slov a automatických odkazov. Pokiaľ sú v dokumente používané špeciálne fonty (typy písma), je nutné dodať tieto vo formáte OTP resp. TTF. Táto podmienka platí aj pre grafy a tabuľky. Textový súbor je pomenovaný tak, aby nemohlo dôjsť k zámene, napr. priezvisko autora, kľúčovým slovom z názvu a označením textu (bez diakritiky): „Horakova\_Crohn\_text.doc“. Používajte riadkovanie 2 na textovú časť vrátane legendy, je odporúčané písmo Times New Roman veľkosťou 12, šírka textu 15 cm. Každý oddiel začínajte na novej strane. V rámci celého rukopisu čísľujte strany, počiatočná strana je titulná. Číslo strany uvádzajte na konci stránky dole uprostred. Zachovajte poradie: titulná strana vrátane poďakovania, súhrn a kľúčové slová, vlastný text, prehľad literatúry.

**Tabuľky** môžu byť vytvorené pomocou Microsoft Word (prípadne iného tabuľkového editoru, napr. MS Excel) formou samostatného súboru, ktorý je možno editovať, nie však needitovateľný súbor (bmp, jpg a pod.). Obdobné grafy zasielajte v editovateľnej podobe, napr. vo formáte MS Excel. Každú tabuľku a graf uveďte na samostatnej strane, čísľujte ich podľa poradia, v akom sú po prvý krát citované v texte, a ku každej tabuľke a grafu doplňte stručný popis. Vysvetlivky umiestnite naspodok tabuľky, nie v záhlaví. Zároveň vysvetlite všetky skratky, ktoré boli v každej tabuľke alebo grafe použité. Overtete si, či sú každá tabuľka a graf citované v texte. Súbor nazvite podobne ako text: („Horakova\_Crohn\_tabuľky.doc“).

**Obrazové prílohy** odosielajte v elektronickej podobe vo formáte „tiff“, „eps“ alebo „jpg“, čísľujte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivito ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova\_Crohn\_obr./jpg.“). Overtete si, či je každý obrázok citovaný v texte.

Obrázky je treba dodať v potrebnom tlačovom rozlíšení 300 dpi, obrázok v šírke jedného stĺpca v časopise musí mať minimálnu šírku 1004 pixelov (85 mm).

Dodržujte prosím zadané technické parametre, vyhnite sa tak nevyhnutnému dopĺňovaniu informácií.

Legendy k obrazovým prílohám dodávajte ako samostatný súbor MS Word, pomenujte analogicky ako text („Horakova\_Crohn\_legendy.doc.“). Pokiaľ boli k popisu častí obrázku použité symboly, šípky, číslice alebo písmená, vysvetlite ich v legende.

Používajte len štandardné skratky. Vyvarujte sa skratkám v nadpise, v súhrne a v kľúčových slovách. Plný názov musí predchádzať prvému použitiu skratky – s výnimkou štandardnej skratky mernej jednotky. Používajte jednotné skratky vychádzajúce zo slovenských alebo anglických názvov.

Každé cudzojazyčné slovo (okrem latinského) musí byť vysvetlené slovensky, príp. latinsky.

### Príprava rukopisu

Text pôvodnej práce sa rozdeľuje do oddielov: úvod, materiál a metodika, výsledky, diskusia. Pri dlhých článkoch môžu byť na sprehľadnenie použité podnadpisy (predovšetkým v oddieloch Výsledky a Diskusia). Iné typy článkov, ako napr. editoriál, prehľadný referát, krátke oznámenia a kazuistiky vyžadujú iné členenie.

### Názov

Musí byť výstižný a stručný, optimálne v rozsahu 5 – 6 slov. Ak ide o kazuistiku, je vhodné to uviesť v názve.

### Titulná strana

Titulná strana musí obsahovať (1) stručný a výstižný názov článku, (2) skratku krstného mena a priezviska autora alebo autorov, (3) názov a sídlo pracoviska, odkiaľ práca pochádza (na prvé miesto uvádzajte lekársku fakultu, potom FN), (4) meno a adresu autora zodpovedného za korešpondenciu týkajúcu sa rukopisu (vrátane e-mailovej adresy), (5) uvedenie zdrojov podpory formou poskytnutých grantov, prístrojového vybavenia alebo liekov a poďakovanie súkromným osobám.

### Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri neštrukturovanom súhrne a 250 slov pri štrukturovanom súhrne, ktorý je vyžadovaný pri Pôvodných prácach). Súhrn musí zoznámiť s cieľom štúdie, základnými postupmi, hlavnými zistenými faktami (pokiaľ možno, uvádzajte konkrétne údaje a ich štatistickú signifikáciu) a so základnými závermi. Musí zdôrazniť nové a dôležité aspekty práce. Štrukturovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, Závery. Pod súhrnom autor uvedie 3 – 10 kľúčových slov alebo krátkych slovných spojení. Redakcia uvíta, ak autori poskytnú i kvalitnú anglickú verziu súhrnu. Pokiaľ sa v abstrakte vyskytujú špecializované a neobvyklé výrazy, je vhodné uviesť v slovenskej verzii abstraktu, v zátvorke anglický termín (pokiaľ je autorovi známy). V súhrne ani v kľúčových slovách nepoužívajte skratky.

### Text článku

- dajte pozor na automatické prepisovanie textu (zvlášť pri cudzích slovách a menách)
- pokiaľ v texte upozorňujete na prácu, ktorú napísalo viacero autorov, vkladajte et al (napr. Autori Pec et al po prvýkrát popísali ...)
- pokiaľ končíte písanie odstavca, nezakončíte riadok medzerou
- číslovky do 10 vypisujte slovom, nad 10 číslom
- nepoužívajte automatické odkazy (na tabuľky, obrázky, literatúru)

### Literatúra

Literárne odkazy musia byť číslované v poradí, v akom boli po prvýkrát zmienené v texte. Odkazy uvádzajte v texte, tabuľkách a legende arabskými číslicami v hranatej zátvorke [1], viac zdrojov oddeľujte čiarkou, s medzerou [3, 26] alebo [25-27]. V texte je treba uviesť všetky odkazy na literatúru. Literárne odkazy uvádzané len v tabuľkách alebo legendách k obrázkom sa číslujú v závislosti na poradí, kedy sa odkaz na príslušnú tabuľku alebo obrázok objaví po prvýkrát v texte. Literárne odkazy píšete pomocou nižšie uvedeného vzoru. Názvy časopisov sa skracujú podľa štýlu použitého v Index Medicus. Tento zoznam môžete získať na webovej adrese (<http://www.nlm.nih.gov/>). Vyvarujte sa odkazom na abstrakty. Odkazy na prijaté, ale dosiaľ nevytlačené práce musia byť označené „v tlači“, autori musia získať písomné povolenie k citácii takejto práce, a ďalej overenie, že práca bola skutočne prijatá na publikáciu. Informácie z ponúknutých, ale dosiaľ neakceptovaných rukopisov musia byť v texte citované ako „nepublikovaný oznam“, a to s písomným súhlasom zdroja. Vyvarujte sa citáciám osobných oznamov, pokiaľ nie sú jediným zdrojom dôležitej informácie, ktorú nie je možné získať z iných verejných zdrojov - v tomto prípade uveďte v texte v zátvorke meno osoby a dátum odkazu. Na vedecké odkazy musia autori získať písomný súhlas a overenie správnosti od zdroja osobného odkazu.

### Články v časopisoch

#### Štandardný článok v časopise

1. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996, 124(11): s. 980-983.

Viac ako 3 autori – uveďte prvých 3 autorov, nasledovaných et al.

2. Parkin DM, Clayton D, Black RJ et al. Childhood – leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996, 73(8): s. 1006-1012.

#### Organizácia ako autor

3. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996, 164(5): s. 282-284.

### Články prijaté do tlače

4. Leshner, A. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

### Knihy a iné monografie

#### Osoba/y ako autor/i

5. Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY), Delmar Publishers 1996.

#### Kapitola v knihe

6. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke In: Laragh, J.H., Brenner, B.M. (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press 1995: s. 465-478.

#### Zborník z konferencie

7. Kimura J, Shibasaki H. (eds) Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology: 1995 Oct 15-19, Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier 1996.

### Elektronický materiál

#### Časopisecký článok v elektronickom formáte

8. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis/serialonline/1995Jan-Mar/cited 1996 Jun 5/: 1( ): /24 screens/*. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

K textu je vhodné pridať stručný životopis a fotografiu prvého autora. Korektúry musia byť vrátené späť na adresu redakcie do troch dní, inak bude článok schválený a podpísaný k tlači len vedúcim redaktorom.

*Pozn.:* časopis bude uverejňovať aj články v českom jazyku, recenzované, v ich pôvodnom rozsahu.

PRE VAŠICH PACIENTOV SO STREDNE ŤAŽKOU  
AŽ ŤAŽKOU LOŽISKOVOU PSORIÁZOU

taltz®  
(ixekizumab)

Čistá spokojnosť

Úplne čistá koža, ktorá vydrží  
dlhodobu a výsledok je viditeľný rýchlo,  
dokonca aj v ťažko liečiteľných oblastiach.<sup>1-4</sup>



## Skrátená informácia o lieku:

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD). Liečba dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu. Liečba dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevyliči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvažte protituberkulóznou liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového črevného ochorenia pri používaní Taltzu. Používanie Taltzu sa neodporúča u pacientov so zápalovým črevným ochorením. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového črevného ochorenia, alebo sa zhorší už existujúce zápalové črevné ochorenie, liečba Taltzom sa má prerušiť a je potrebné nasadiť vhodnú liečbu. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, ezofageálna kandidóza\*, neutropénia, trombocytopénia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, zápalové črevné ochorenie, žihľavka, vyrážka, ekzém. **Interakcie:** Neužívajte sa. **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania:** **Ložisková psoriáza u dospelých:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov):** u detí s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg: 160 mg (dve 80 mg injekcie) v 0. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. U detí s telesnou hmotnosťou 25 až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, potom udržiavacie dávky so 40 mg každé 4 týždne. PsA: 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasno stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou. **Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu):** 160 mg (dve 80 mg injekcie) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. U pacientov vo veku  $\geq$  75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie použiť Taltz. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávanía:** uchovávať v chladničke (2°C-8°C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Írsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** január 2023.

\*Všimnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je v indikácii stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých hradený z verejného zdravotného poistenia.

Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese:

Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II. 18892/2 A, 821 08 Bratislava - mestská časť Ružinov, tel: +421 2 2066 3111

### Referencie:

1. SPC Taltz. 2. Blauvelt A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab versus guselkumab in patients with moderate to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomised, double-blinded trial. Br J Dermatol. 184: 1047-1058. <https://doi.org/10.1111/bjd.19509>. 3. Blauvelt A, et al. Long-term efficacy and safety of ixekizumab: a 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2021 Aug;85(2):360-368. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.022. 4. Guenther L, et al. Ixekizumab results in persistent clinical improvement in moderate-to-severe genital psoriasis during a 52 week, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. Acta Derm Venereol. 2020 Jan 7;100(1):adv00006. doi: 10.2340/00015555-3353.

Dátum schválenia materiálu: 12/2023

Eli Lilly Slovakia s.r.o.,  
Svätoplukova II. 18892/2 A, Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08

PP-IX-SK-0286

Lilly

# Skyrizi<sup>®</sup>

(rizankizumab)

Jediný IL-23 inhibítor  
podávaný 4x ročne\*  
s účinnosťou v PsO, PsA a CD<sup>1</sup>



## Psoriáza (PsO) 1#

- Vysoká účinnosť PASI 90/100
- Overená bezpečnosť
- Účinnosť na nechty
- Účinnosť na dlane a plosky
- Účinnosť vo vlasatej časti hlavy



## Psoriatická artritída (PsA) 1#

- Dosiahnutie ACR 20/50/70
- Overená bezpečnosť
- Účinnosť na daktylitidy
- Účinnosť na entezitídy
- Významné zlepšenie PROs (Patient Reported Outcomes)



## Crohnova choroba (CD) 1#

### Skrátená informácia o lieku

**Názov lieku:** Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Skyrizi 600 mg koncentrát na infúzy roztok\*, Skyrizi 360 mg injekčný roztok v náplni\*. **Zloženie:** Skyrizi 75 mg: 75 mg rizankizumabu v 0,83 ml injekčného roztoku, Skyrizi 150 mg: 150 mg rizankizumabu v 1 ml injekčného roztoku, Skyrizi 600 mg: 600 mg rizankizumabu v 1 injekčnej liekovej s 10 ml injekčného roztoku\*, Skyrizi 360 mg: 360 mg rizankizumabu v 1 náplni s 2,4 ml injekčného roztoku\*. **Terapeutické indikácie:** Stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Aktívna psoriatická artritída: samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) u dospelých, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac DMARD. Stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali. \* **Dávkovanie a spôsob podávania:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: odporúčaná dávka je 150 mg (dve 75 mg injekcie) podávaná subkutánnou injekciou v 0. týždni, 4. týždni a následne každých 12 týždňov. V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď po 16 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. U niektorých pacientov s ložiskovou psoriázou a úvodnou čiastočnou odpoveďou môže dôjsť k následnému zlepšeniu zdravotného stavu pri pokračovaní liečby po 16 týždňoch. Crohnova choroba: odporúčaná dávka je 600 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0. týždni, 4. týždni a 8. týždni, po ktorej nasleduje 360 mg subkutánnou injekciou v 12. týždni a potom každých 8 týždňov. \* V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny terapeutický prínos po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. Starší pacienti (65 rokov a viac), pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s nadváhou: nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Infekcie: rizankizumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodzieňuje alebo nie je adekvátne liečená. Tuberkulóza: pacienti majú byť pred začatím liečby vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Pacienti, ktorí dostávajú rizankizumab, majú byť monitorovaní na prejavy a symptómy aktívnej TBC. Pred začatím liečby rizankizumabom má byť zvážená liečba TBC u pacientov s latentnou alebo aktívnou TBC v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátnu liečbu. Imunizácia: pred začatím liečby sa má zvážiť ukončenie všetkých príslušných očkování podľa aktuálnych odporúčaní pre imunizáciu. Ak bola pacientovi podaná živá vakcína (vírusová alebo bakteriálna), odporúča sa so začatím liečby rizankizumabom počkať najmenej 4 týždne. Pacientom liečeným rizankizumabom sa počas liečby a najmenej 21 týždňov po ukončení liečby nesmú podávať živé vakcíny. Precitlivosť: ak sa vyskytne ťažká hypersenzitívna reakcia, podávanie rizankizumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať príslušná liečba. **Liekové a iné interakcie:** nepredpokladá sa, že rizankizumab podlieha metabolizácii pečeňovými enzýmami alebo vylučovaniu obličkami. Nepredpokladajú sa liekové interakcie medzi rizankizumabom a inhibítormi, induktormi alebo substrátmi enzýmov metabolizujúcich lieky a nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť rizankizumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických liekov, alebo s fototerapiou neboli hodnotené. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a po dobu najmenej 21 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu rizankizumabu v gravidite. Nie je známe, či sa rizankizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby rizankizumabom pre matku pri zvážení rozhodnutia o ukončení/nezačatí liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest; časté: infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, vyrážka\*, únava, reakcie v mieste vpichu; menej časté\*: urtikária\*. **Balenie:** Skyrizi 75 mg: 2 naplnené injekčné striekačky\*, Skyrizi 150 mg: 1 naplnené pero alebo 1 naplnená injekčná striekačka, Skyrizi 600 mg: 1 injekčná liekovka, Skyrizi 360 mg: 1 náplň a 1 „on-body“ injektor\*. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/001, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere: EU/1/19/1361/002, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/003, Skyrizi 600 mg koncentrát na infúzy roztok: EU/1/19/1361/004\*, Skyrizi 360 mg injekčný roztok v náplni: EU/1/19/1361/005\*. **Dátum revízie textu:** 02/2023. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

Pred predpísaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyžiadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777 alebo na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <https://www.sukl.sk/>.

\*Všimnite si, prosím, zmeny v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

**Literatúra:** 1. SPC lieku Skyrizi. Dátum poslednej revízie textu: február 2023.

\* 4 udržiavacie dávky ročne PsO, PsA, u CD 7 udržiavacích dávok.

# plné znenie indikácie v SPC lieku Skyrizi

AbbVie s.r.o., City Business Center II, Karadžičova 10, 821 08 Bratislava 2, Slovenská republika

Tel.: +421 2 50 500 777, Fax: +421 2 50 500 799, [www.abbvie.sk](http://www.abbvie.sk)

SK-SKZ-230001

09/02/2023

abbvie